

Université de Lille

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master d'Ingénierie de la santé

Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique

Inès DEWYNTER



Les challenges de la mise en place d'essais cliniques de thérapie génique en France.

Mémoire de fin d'études de deuxième année de Master
sous la direction de Madame Ingrid Garbé

Année universitaire 2018 – 2019

Master Ingénierie de la Santé – Parcours Recherche Clinique

Membres du Jury :

- Président :** Monsieur le Docteur Marc LAMBERT,
Praticien Hospitalier, Professeur des Universités, CHRU de Lille
- Directeur de mémoire :** Madame Ingrid GARBE,
Country Lead Monitor, Bayer Healthcare SAS
- 3^{ème} membre du jury :** Madame le Professeur Marie-Pierre LETERME- FLAMENT,
Professeur des Universités, Université de Lille

Mémoire soutenu le 3 septembre 2019

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé à travers Dr Franck-Olivier Denayer et Dr Marc Lambert ainsi que toute l'équipe pédagogique pour leur accompagnement et leurs enseignements de qualité durant ce master.

Je remercie également Pascal Dao Phan pour son accueil au sein de son service chez Bayer, merci à Julie Mussot qui m'a accompagnée et qui m'a permis de m'améliorer durant mon alternance. Merci également à toute l'équipe des opérations cliniques de Bayer pour leur aide et leur soutien dans la rédaction de ce mémoire et depuis mon arrivée.

Un grand merci au bureau C2.3.04 Baker Street pour leur soutien et les bons moments passés ensemble.

Merci à Camille Grandemange pour son aide et son support réglementaire.

Merci aux différents médecins et Attachés de Recherche Clinique Hospitaliers ainsi qu'au patient du groupe de travail « médicament » de l'Association Française des Hémophiles (AFH) pour le temps qu'ils m'ont accordé.

Pour finir, un grand merci à Ingrid Garbé, directrice de ce mémoire, pour le temps que tu m'as consacré, ta disponibilité, tes remarques pertinentes, ton accompagnement et bienvenue au petit nouveau !

SOMMAIRE

Remerciements.....	1
Sommaire	2
Abréviations	3
I. Introduction	4
II. Vue d'ensemble de la Thérapie génique.....	6
A. Traitement par thérapie génique (technique, types, utilisation).....	6
B. État des lieux de la thérapie génique	13
III. Les essais cliniques de thérapie génique.....	18
A. Challenge réglementaire	18
B. Challenges organisationnels, cas particulier d'un essai de thérapie génique en Hémophilie.....	26
C. La thérapie génique dans le monde	32
IV. Améliorations et perspectives	37
A. Pistes d'amélioration	37
B. Perspectives de la thérapie génique	39
V. Conclusion	42
VI. Bibliographie	44
VII. Table des figures.....	51
VIII. Table des matières.....	52
IX. Annexe	I

ABREVIATIONS

AAV	<i>Adéno-associated virus</i> – Virus Adéno-associé
AFH	Association Française des hémophile
AMM	Autorisation de Mise du la Marché
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CRISPR	<i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats</i>
CPP	Comité de Protection des Personnes
EMA	<i>European Medicine Agency</i> – Agence Européenne du Médicament
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Agence du médicament des États-Unis
HAS	Haute Autorité de Santé
HCB	Haut Conseil des Biotechnologies
ISTH	<i>International Society on Thrombosis ans Haemotasis</i> - Société International de la Thrombose et de l'Hémostase
Leem	Les Entreprises du Médicament
MESR	Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et de l'innovation
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
OGM	Organisme Génétiquement Modifié
TALEN	<i>Transpcrition Activator Like-Effectors</i>

I. INTRODUCTION

Il y a une cinquantaine d'années, Marshall Nirenberg suggérait dans le journal *Science* la possibilité de modifier le génome humain. [1] Germa ainsi l'idée de modifier le génome humain dans le but de guérir les maladies génétiques. C'est le principe de la thérapie génique. Aujourd'hui, la thérapie génique est définie par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) comme le transfert d'un gène thérapeutique, prophylactique ou diagnostique chez un être humain pour qu'il s'exprime *in vivo*. Ces gènes sont importés dans le corps humain via des vecteurs viraux ou non, et s'appliquent à de nombreuses maladies génétiques ou non. [2]

Dès 1980, des vecteurs rétroviraux, testés sur des souris, ont permis l'expression d'un gène durable. Puis, entre 1990 et 2000, l'avancée de la thérapie génique est freinée par de nombreux échecs qui pousseront à des recherches fondamentales plus approfondies avant de débiter les premiers essais cliniques. [1]

De nos jours, les succès sont au rendez-vous. En 2016, un garçon est traité par thérapie génique contre la drépanocytose à l'hôpital Necker avec des résultats positifs et une rémission complète du patient. [3] [4] En juin 2018, trois médicaments de thérapie génique étaient disponibles sur le marché en Europe pour le traitement des mélanomes non résecable pour l'adulte, le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine et un troisième traitement contre le rejet de greffe de moelle osseuse. [5]

La thérapie génique est considérée comme une thérapie innovante avec les thérapies cellulaires, les médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire et les combinés de thérapies innovantes. La naissance de ces nouvelles thérapies a poussé l'Europe et les autres pays acteurs de la recherche clinique tels que les États-Unis à adopter des lois spécifiques pour garantir la sécurité des patients, de leurs entourages et du personnel de soins.

De plus, de par la définition d'un produit de thérapie génique, celui-ci peut être considéré comme un Organisme Génétiquement Modifié (OGM), car il est constitué d'un vecteur et d'un gène importé à l'intérieur de celui-ci. Un vecteur étant défini comme une molécule permettant le transport du gène à insérer dans la cellule. Elle sert en quelque sorte de véhicule au gène. [6]

L'utilisation de la thérapie génique nécessite de connaître le gène responsable de la pathologie et le gène pouvant la guérir ou en atténuer les symptômes. Ensuite, il faut trouver le vecteur capable de transférer ce gène dans le corps humain, jusqu'à la cellule ciblée. Le vecteur doit être choisi avec attention pour qu'il cible les bonnes cellules, sans être dangereux pour le patient. La combinaison ainsi trouvée il faut réaliser des essais *in-vitro* et pré-cliniques avant de passer aux tests *in-vivo* : les essais cliniques. [7]

Ce mémoire porte sur la thérapie génique et la recherche clinique dans le but de répondre à la problématique suivante : « Quels sont les challenges de la mise en place d'étude clinique en thérapie génique en France ? » Celui-ci a été réalisé grâce à une revue de la littérature existante, des textes réglementaires français, européens et mondiaux régissant les études cliniques et les produits de thérapie génique. Les interviews de professionnels de santé, de spécialistes en affaires réglementaires et de patients ont également permis l'élaboration de ce mémoire.

Dans un premier temps, une présentation de ce qu'est la thérapie génique, son fonctionnement et ses risques potentiels est faite, suivi d'un état des lieux de la recherche sur la thérapie génique dans le monde. Les exigences réglementaires avec les différentes soumissions nécessaires, puis les challenges organisationnels avec le point de vue des professionnels de santé sur ces études sont analysés. Puis l'attractivité de la France pour ce type d'essais est étudiée. Pour finir, les perspectives de la thérapie génique sont discutées et quelques recommandations pour tous les acteurs des études cliniques de thérapie génique sont décrit.

II. VUE D'ENSEMBLE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

A. TRAITEMENT PAR THERAPIE GENIQUE (TECHNIQUE, TYPES, UTILISATION)

Le point de départ de la thérapie génique est la compréhension des mécanismes des maladies et leurs répercussions sur le corps humain. Les chercheurs ont identifié des maladies d'origine génétique et ont analysé l'impact des gènes sur notre état. Au cours de leurs travaux, les généticiens ont isolé les séquences du génome à l'origine de la production de certaines molécules et ainsi lier certaines maladies avec des mutations particulières de certains codons du génome. Le principe de la thérapie génique est donc l'identification de cette mutation et son remplacement par le code génétique non pathogène. Ainsi, une fois la bonne séquence créée, elle peut être introduite dans le corps humain à l'aide d'un vecteur et plus spécialement dans la cellule et son noyau afin de remplacer ou suppléer la séquence défaillante. [8] Le vecteur utilisé pour un médicament de thérapie génique peut être modifié pour en atténuer ses caractéristiques et transporter du matériel génétique qui ne lui appartient pas.

En étudiant cette définition de la thérapie génique, on peut se rendre compte qu'un médicament de thérapie génique rejoint la définition d'un Organisme Génétiquement Modifié (OGM). En effet, la directive 2001/18/CE le définit comme « un organisme, à l'exception des êtres humains, dont le matériel génétique a été modifié d'une manière qui ne s'effectue pas naturellement par multiplication et/ou recombinaison naturelle. » [9]

Il existe différentes stratégies de traitement de thérapie génique ainsi que plusieurs types de vecteurs dans le but de traiter plusieurs maladies.

a. Les différentes stratégies de traitements

❖ L'édition génomique

La première stratégie consiste à supprimer ou recoder un gène défectueux par la technique d'édition génomique. Cette technique est basée notamment sur l'utilisation des outils d'édition du génome ou nucléase telle que l'outil « *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* » (CRISPR), les nucléases à doigt de zinc ou encore l'outil « *Transcription Activator Like-Effectors* » (TALEN). Le CRISPR est devenu la nucléase la plus utilisée en édition génomique grâce à son faible coût ainsi que par sa facilité d'utilisation. [10] En combinant les nucléases qui vont sectionner le génome à l'endroit

désiré ainsi qu'un segment d'ADN, une réparation ciblée du matériel génétique est possible. [5]

❖ Supplémentation du gène défectueux

Une autre technique consiste à suppléer un gène malade en inoculant la séquence correcte dans une cellule spécifique afin que la protéine du gène soit produite. Il est important de préciser que le gène importé ne remplace pas le gène défectueux dans l'ADN du patient. Le gène dit « sain » est ajouté à la cellule et son patrimoine génétique, sans le modifier. Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir un vecteur, qui transporte le gène jusqu'à la cellule cible. Cette stratégie est particulièrement utilisée pour les maladies monogéniques c'est-à-dire, les maladies dues à la mutation d'un seul gène et elle fût la première à être développée. [5] Il existe deux techniques pour ajouter le gène voulu dans la cellule : *in vivo* ou *ex vivo* comme l'explique la figure 1 ci-dessous.

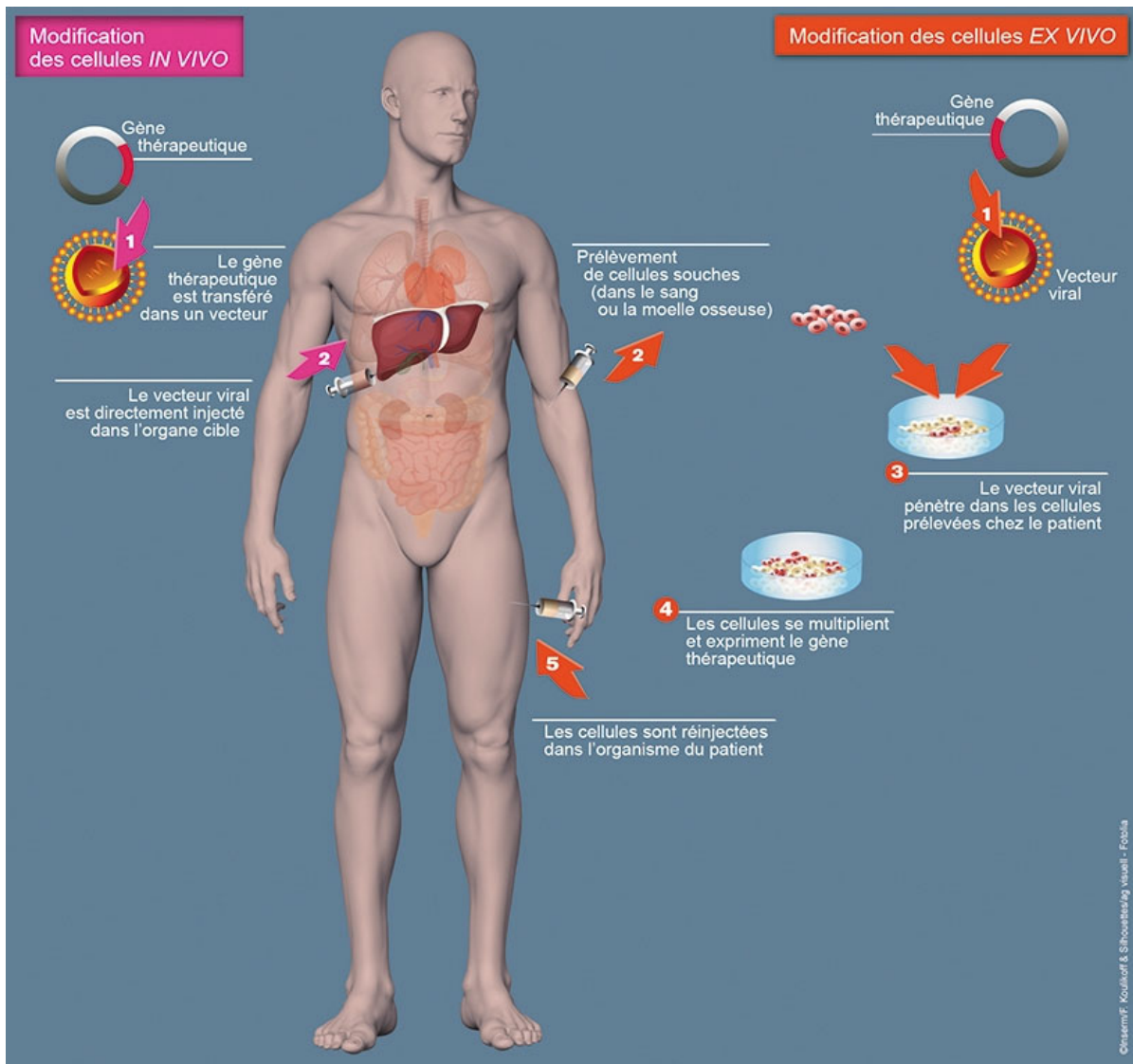


Figure 1 - Suppression d'un gène malade *in vivo* ou *ex vivo* [5]

Chacune des techniques a ses avantages. En effet, pour l'*ex vivo*, moins de vecteurs sont nécessaires, la dispersion du traitement dans d'autres organes est évitée [5] et permet de choisir un type cellulaire précis qui peut avoir un intérêt pour la pathologie traitée. On privilégie cette approche pour des maladies où les cellules cibles sont facilement prélevées comme les maladies du sang. [11] Pour l'*in vivo*, le vecteur et son gène sont directement injectés au patient dans l'organe cible ou par voie intraveineuse ce qui permet d'éviter l'étape de prélèvement et de modification des cellules du patient, mais une immunité contre le vecteur peut être induit par cette technique. [12]

❖ Modification de l'ARN

Grâce à cette technique, la cellule produit une version altérée de la protéine manquante par une altération de l'épissage lors de la transcription. L'épissage de l'ARN permet sa maturation en enlevant les parties non codantes (introns) de celle-ci. Des oligonucléotides anti-sens se fixent ainsi sur l'ARN pré-messager et empêchent la copie du gène altéré lors du passage à l'ARN messager (épissage). Cette technique est notamment utilisée dans la myopathie de Duchenne ou encore l'amyotrophie spinale. [5]

❖ Cellules thérapeutiques

Ce principe combine la thérapie cellulaire (greffe de tissus dans le but de restaurer les fonctions d'un organe ou d'un tissu pour guérir durablement une maladie [13] et la thérapie génique. Cette approche est utilisée pour guérir des pathologies où plusieurs gènes sont impliqués comme les cancers avec les « *Chimeric Antigen Receptors T cells* » (*CAR T cells* - cellules T génétiquement modifiées avec un récepteur antigénique chimérique) pour le traitement de la leucémie. [5]

❖ Les virus oncolytiques

Pour le traitement de certains cancers comme les mélanomes, les chercheurs ont mis au point des virus génétiquement modifiés pour infecter les cellules tumorales et les détruire. [5] Ces virus induisent la mort des cellules visées en provoquant la lyse des cellules ou par stimulation de la réponse anti-tumoral du corps humain. On peut citer par exemple le produit du laboratoire Amgen, l'OncoVEX GMCF en cours d'étude de phase III. [14] [15]

b. Les différents types de vecteurs

La thérapie génique repose également sur les vecteurs utilisés afin d'introduire les gènes dans les cellules cibles. La figure 2 définit la répartition des différents vecteurs disponibles

pour les essais cliniques de thérapie géniques. On note que le type de vecteur le plus utilisé est le virus (plus de 50%), et plus précisément l'adénovirus (20.5% d'utilisation). [5]

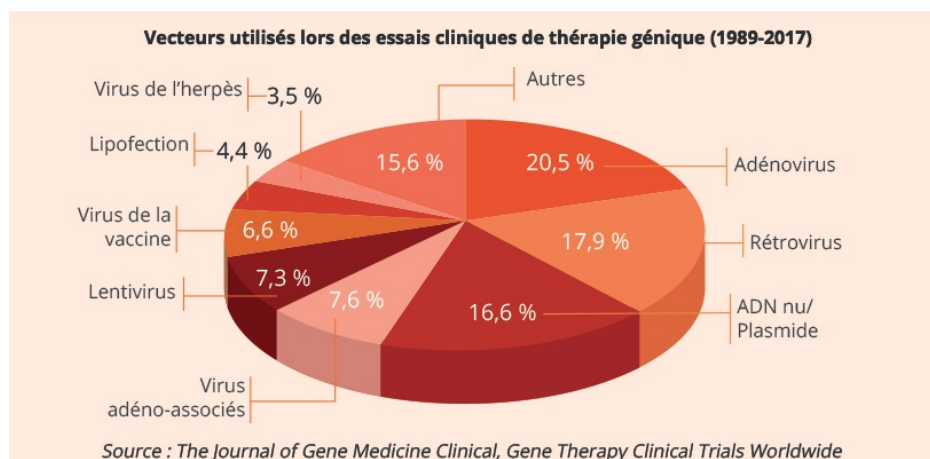


Figure 2 - Les vecteurs utilisés dans la thérapie génique de 1989 à 2017 [5]

❖ Vecteur viral

L'utilisation de virus comme vecteur n'est pas sans risque. En effet au cours de diverses études cliniques, ils ont entraîné des réactions inflammatoires importantes ainsi que des cancers par l'intégration du gène dans une zone oncogène. [16] Ces effets indésirables ont néanmoins permis une meilleure compréhension du fonctionnement des vecteurs et ont poussé les chercheurs à trouver de meilleures solutions.

Aujourd'hui il existe deux types de vecteurs viraux : intégratifs et non intégratifs. Pour le premier, le gène se greffe à l'ADN de la cellule cible. Cela implique, que lors de la division cellulaire, ce nouveau brin d'ADN est également répliqué et est donc transmis à la cellule fille. C'est le cas des vecteurs lentiviraux, rendus inoffensifs et dérivés des virus humains. [5]

Pour le second, le gène thérapeutique est introduit dans la cellule et son noyau, mais reste séparé de l'ADN de la cellule hôte. Ce sont principalement des cellules post-mitotiques (ne se divisant plus) qui sont visées. Dans ce cas, le gène ajouté s'exprime pendant la durée de vie de la cellule, et disparaît à sa mort. [5] Nous pouvons citer comme virus non intégratif les virus adénoassociés. Il est le principal virus utilisé dans le traitement de l'hémophilie par thérapie génique. Cette pathologie étant utilisé comme exemple dans la deuxième partie de ce mémoire, ce virus est présenté avec plus de détail. Le virus adénoassocié (AAV) est un virus simple brin, non pathogène et de petite taille. Il est composé de 2 gènes : « cap » pour la création du capsid et « rep » pour sa répllication. [17] Ces virus semblent prometteurs

en terme d'efficacité et sont bien tolérés [18], mais ils représentent également une barrière pour le traitement de certaines personnes. [17] En effet, ils sont très communs dans notre environnement et de ce fait, au cours de notre vie, il est possible de créer des anticorps à l'encontre de ceux-ci. Alors, le vecteur AAV peut être détruit par notre système immunitaire et le gène traitement n'arrive pas aux cellules cibles. Pour finir, à cause des réactions immunitaires possibles, ces vecteurs sont limités à une seule injection. [5] De plus, les gènes pouvant être transférés via ce type de vecteur doivent être petits : environ 4 Kb du fait de la petite taille du virus à l'état naturel. [16] [17] [19] Pour contrer ce problème, les généticiens cherchent à diversifier les capsides utilisées afin de limiter la réponse immunitaire. [5] Les virus adénoassociés sont les vecteurs les plus utilisés et sont capables d'infecter un très grand nombre de cellules ce qui les rendent intéressants dans le cadre de la thérapie génique, il en existe plusieurs types, chacun ciblant un type cellulaire différent. Par exemple les AAV-8 ciblent le foie et le cœur, les AAV-6 et AAV-7, les muscles ou encore les AAV-9 le cerveau, le cœur et le foie. Ces virus sont très faciles à produire. [7]

La modification d'un vecteur AAV est assez simple. La technique consiste à remplacer une partie de l'ADN du virus par le gène voulant être transmis au patient. Le processus d'intégration du gène prend environ 2 jours. [20] Le gène ciblé est ajouté à une lignée cellulaire d'encapsidation, avec les 2 gènes du virus et une capside contenant les gènes d'aide aux adénovirus comme expliqué sur la figure 3 ci-dessous. Après ce processus, le virus AAV avec le gène cible est prêt à être injecté. Il peut être purifié une nouvelle fois avant son utilisation. [20]

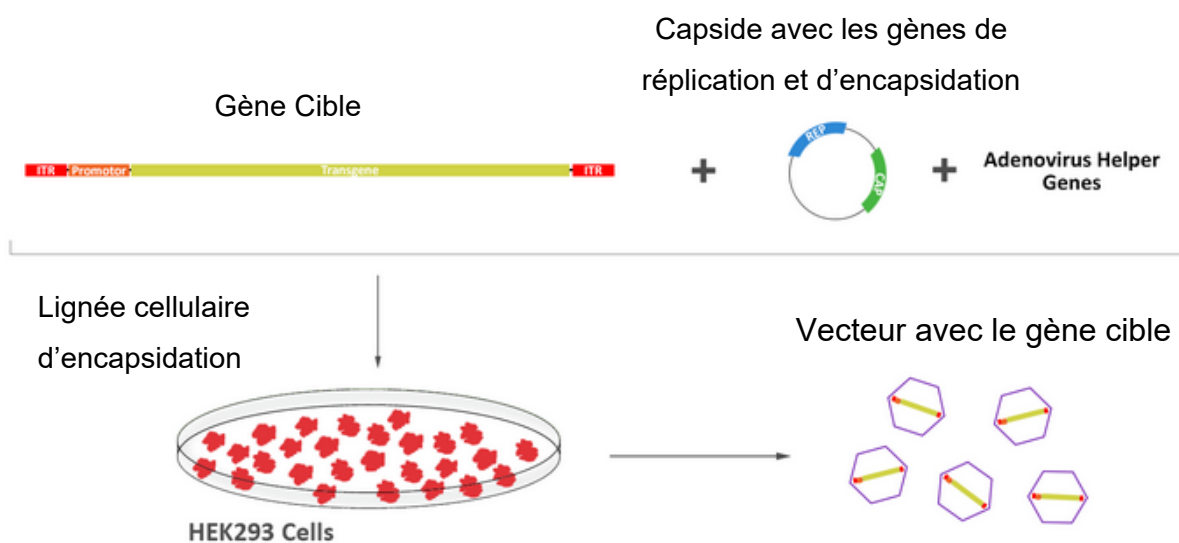


Figure 3 – Etapes de création d'un vecteur Adénovirus associé [20]

❖ Vecteurs non viraux

Ces techniques restent minoritaires, mais elles offrent de grandes possibilités, notamment en terme de facilité et de sécurité. Il existe diverses stratégies *in vivo*, telles que l'injection d'ADN protégé par une nucléase ou dans un plasmide, la lipofection qui associe le gène thérapeutique avec des lipides pour favoriser son entrée dans la cellule hôte. *Ex vivo*, la nucléofection ou l'électroporation en appliquant un champ électrique sont utilisées pour délivrer des protéines et oligonucléotides par le système CRISPR précédemment exposé. [5]

c. Les risques

Les risques liés à la thérapie génique reposent sur deux facteurs principaux: le type de vecteur (viral ou non) et le type de gène utilisé. Comme expliqué précédemment, les gènes importés peuvent être intégratifs ou non. C'est-à-dire qu'ils peuvent s'insérer dans l'ADN de l'hôte, ou juste s'insérer dans la cellule du patient, sans se coupler à d'autres molécules. Par cette différence de mécanisme, le risque pour le patient n'est pas le même.

Les premières études de thérapie génique n'ont pas toujours été un succès, elles ont également démontré leurs risques. En effet, dès les premiers essais, des patients traités ont développé une leucémie. [21] 'L'American Society of Gene and Cell Therapy' édite alors en 2006 des remarques et des recommandations sur la construction des études cliniques pour une meilleure évaluation de la balance bénéfice/risque. [22]

De nos jours, la littérature illustre les risques suivants :

- **Réponse immunitaire non voulue** : le virus vecteur utilisé est vu comme un « danger » par le corps de la personne traitée. Le corps se défend contre celui-ci et provoque des inflammations pouvant conduire à une défaillance des organes ciblés. De nombreuses thérapies géniques utilisant un virus comme vecteur, visent les cellules du foie pour l'intégration du vecteur et du gène. En effet le foie est très vascularisé, il favorise ainsi l'arrivée des molécules jusqu'aux cellules hépatiques. Cela peut engendrer des risques pour le patient, notamment l'augmentation des aminotransférases hépatiques. Pour contrer cet effet, dans certaines études, des corticostéroïdes peuvent être prescrits en prévention ou sont prévus en cas de symptôme dans le cadre d'une étude clinique. [23]

- **Le ciblage de la mauvaise cellule** : qui peut engendrer des maladies ou des cancers [23]
- **Des infections liées au virus** [23]
- **Un réaction allergique ou anaphylactique**
- **La possibilité de développer des tumeurs** pour les gènes intégratifs, s'intégrant au mauvais endroit de l'ADN de la cellule. [23]

Actuellement, les adénovirus sont les vecteurs les plus utilisés dans les études cliniques pour l'instant. Il a été démontré dans les différents essais cliniques une grande tolérance avec comme principaux effets indésirables : des frissons, une faible fièvre, des diarrhées ou encore de faibles douleurs localisées. Plus rarement, il a été recensé des cas d'hépatotoxicité sans symptômes d'hépatite. Dans le cas d'une thérapie génique avec un vecteur adénovirus en combinaison avec une chimiothérapie, on a relevé des effets indésirables plus importants tels que des maux de tête, des convulsions, ou encore des changements d'humeurs. Des cas de décès ayant une relation avec la thérapie génique ont également été recensés. En 1999, un patient atteint d'une déficience en ornithine-cytosine transférase est décédé des conséquences de son traitement par thérapie génique. La charge virale trop élevée a entraîné une réaction immunitaire importante conduisant au décès du patient. [24]

De plus, il est théoriquement possible que le gène importé dans le corps humain, modifie les cellules germinales du patient, ce qui pose des problèmes éthiques supplémentaires, car les modifications du génome effectuées pourront être transmises à la descendance du patient. [25]

Pour finir, concernant les traitements de thérapie génique et cellulaire couplés avec l'utilisation des « *CAR T Cells* », des risques neurologiques tel que l'encéphalopathie sont décrits. Ces produits peuvent également créer la libération de cytokines provoquant de la fièvre ou une baisse de la tension artérielle. [26]

B. ÉTAT DES LIEUX DE LA THERAPIE GENIQUE

La première étude de thérapie génique autorisée a eu lieu en 1990. Elle portait sur des lymphocytes infiltrant des tumeurs et utilisait un vecteur rétroviral [26] [27]. En 2017, 132 études de Thérapie génique ont été autorisées à l'échelle mondiale. Depuis le début des études de thérapie génique, près de 2 600 études ont été autorisées dans le monde. (Figure 4) Elles augmentent d'année en année. En 2012, une analyse de l'état des lieux des études de thérapie génique en recensait 1843 études au total depuis les débuts de la thérapie génique, soit le lancement de 754 études entre 2012 et 2017. De 2017 à 2012, 534 études furent autorisées. [29].

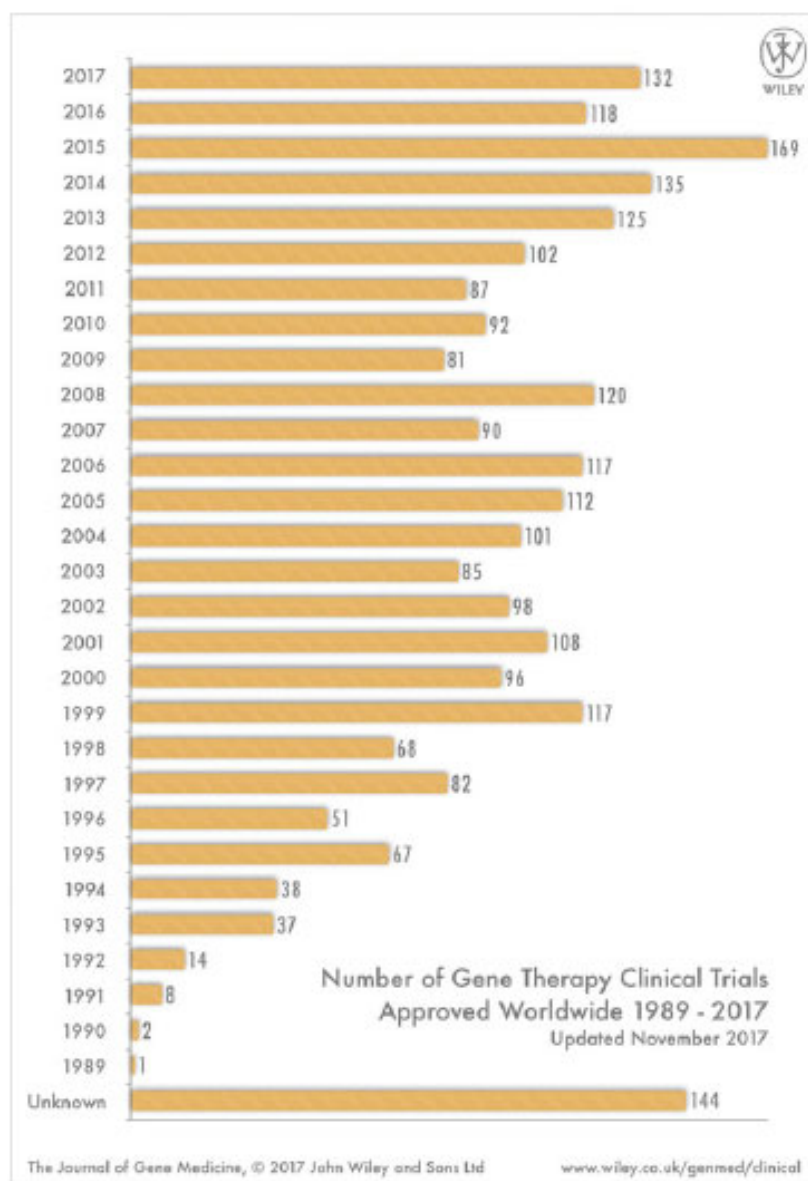


Figure 4 - Nombre d'études de thérapie génique approuvées entre 1989 et 2017 [29]

En 1999 le décès d'un patient de 18 ans souffrant d'une pathologie touchant le cycle de l'urée est rapporté après son traitement par thérapie génique. [30] En 2002 une leucémie lymphoblastique est détecté lors du suivi post traitement d'un patient soigné pour une immunodéficienc e sévère liée à l'X. [31] On remarque que ces deux épisodes sont suivis d'une diminution du nombre d'essais cliniques.

La majorité des pays participants à ces études sont les pays européens et les États-Unis, avec plus de la majorité des études pour ce dernier (63.3%). En Europe, le Royaume-Uni est le leader en thérapie génique avec 8.5% des études. Pour finir, la France réalise 2.3% des études de thérapie génique mono-pays. Le nombre d'études sur plusieurs pays reste minime avec seulement 3.9% des études réalisées. (Figure 5). De nouveaux pays comme l'Argentine, le Kenya ou l'Uganda commencent à participer aux essais cliniques. [29]

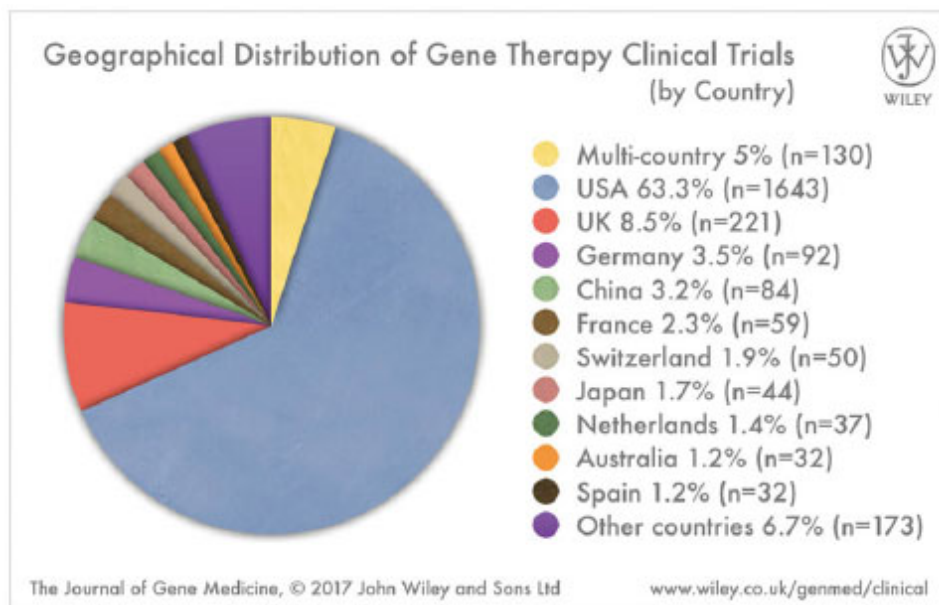


Figure 5 – Distribution géographique des études cliniques de 1989 à 2017 [29]

Les indications des traitements de thérapie génique sont très variées comme démontré sur la figure 6. 65% des molécules sont utilisées dans le traitement contre le cancer et 11.1% pour les maladies monogénétiques. On trouve également d'autres indications telles que les infections, les problèmes cardiovasculaires, neurologique, ophtalmique ou inflammatoire. L'association de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire avec l'utilisation des *CAR T cells* modifiés spécifiquement dans le but de viser les antigènes de surface des cellules tumorales permettent des avancées thérapeutiques. Il est montré de hauts taux de rémission chez des patients atteints de leucémie ou de lymphome [29].

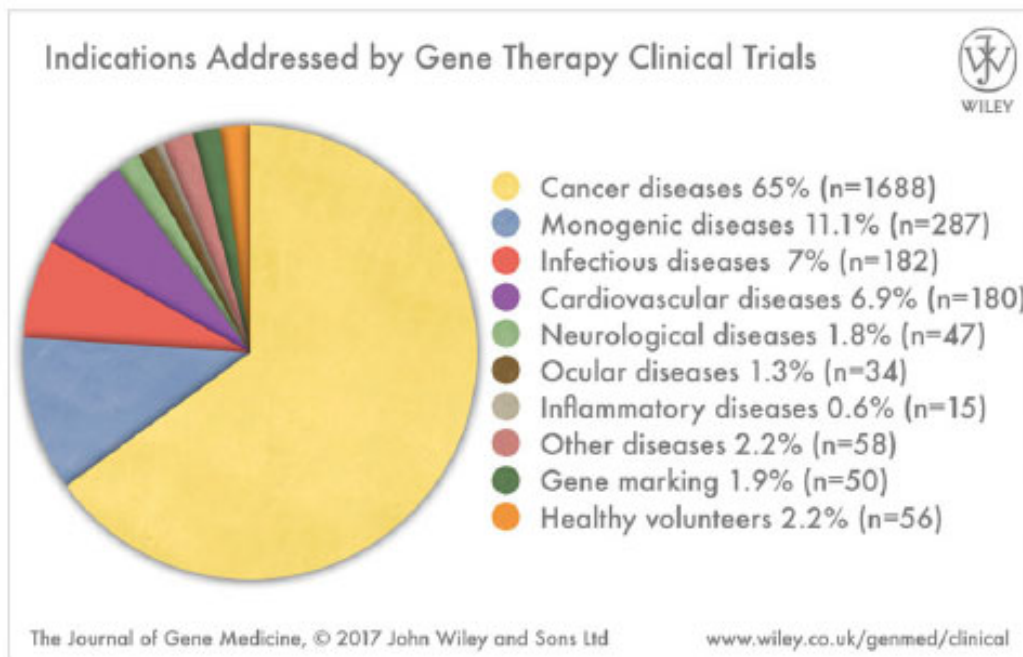


Figure 6 – Indication des études cliniques de thérapie génique de 1989 à 2017 [29]

Il est important de noter la progression des études de thérapie génique pour le traitement de maladies monogénétiques après une légère diminution. En effet en 2004, 2007, 2012, 2017 respectivement 9.8%, 8.3%, 8.7% et 11.1% des études ciblaient les maladies monogénétiques. [32]

De plus, certaines molécules sont administrées dans le cadre d'essais cliniques sur des volontaires sains. C'est le cas de 2.2% des études cliniques réalisées depuis 1989. Des études de marqueurs génétiques sont également réalisées via la thérapie génique. On remarque une grande diversité du type de gène transféré ainsi que des vecteurs utilisés. [29]

Comme expliqué sur les figures 2 et 7, les antigènes, les cytokines ainsi que les récepteurs sont les types de gènes les plus transférés et les adénovirus, rétrovirus ainsi que les plasmides ou l'ADN nu sont les vecteurs favoris. Les nouvelles études portent de plus en plus sur des techniques toujours plus innovantes avec l'avancée des connaissances ainsi que l'analyse des résultats des études déjà terminées. [29]

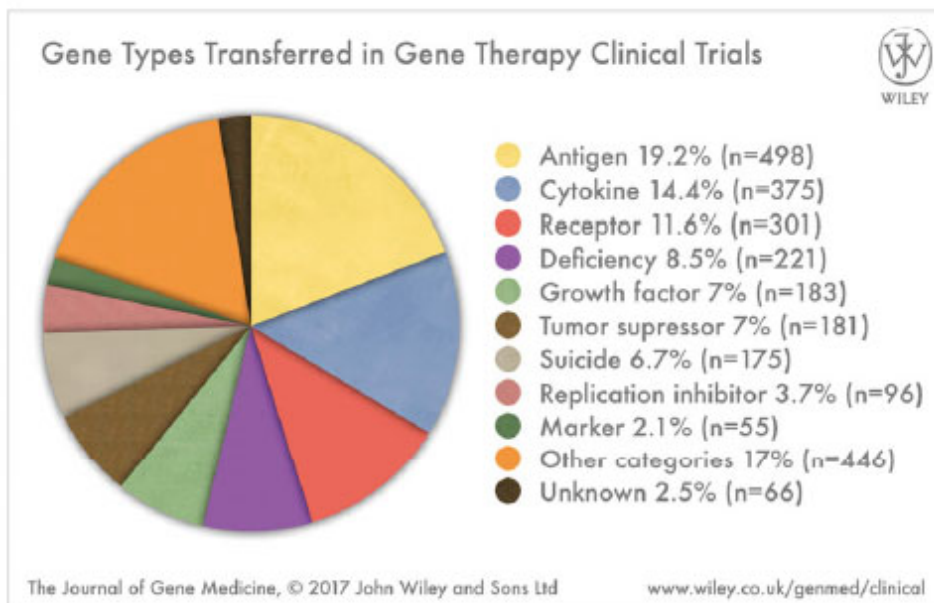


Figure 7 – Types de gènes transférés dans les études de thérapie génique entre 1989 et 2017 [29]

Pour finir, seulement 3.8% des études cliniques de médicaments de thérapie génique sont des études de phase III, et plus de la moitié sont des phases I (56.8%).

Toutefois, la proportion d'études de phase III progresse d'année en année démontrant les progrès faits pour se rapprocher de produit utilisé de façon routière à grande échelle. [29]

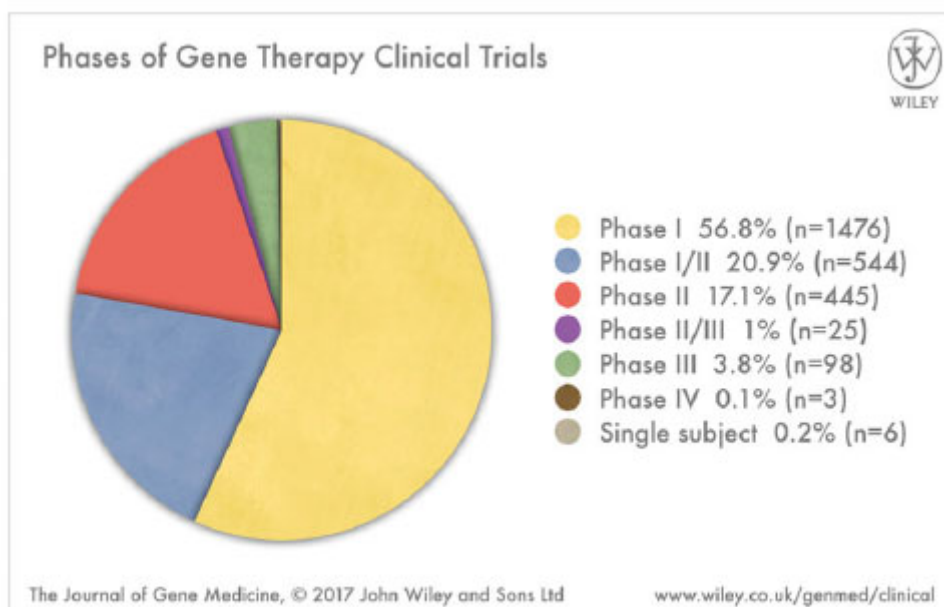


Figure 8 – Phases des études cliniques de thérapie génique entre 1989 et 2017 [29]

Il reste cependant un grand chemin à parcourir. En effet, Samantha L. Ginnet *al.* rapportent dans leur article intitulé « *Gene therapy clinical trials worldwide to 2017 : an update* » qu'après plusieurs années, pour un grand nombre d'essais, le nombre de cellules génétiquement modifiées n'est pas assez important pour avoir un bénéfice thérapeutique. Il faut désormais passer d'une technique prouvée scientifiquement en laboratoire à une réalité thérapeutique, mise à disposition au plus grand nombre tout en ayant un meilleur contrôle des effets indésirables graves qu'engendre la thérapie génique. De plus, certains médicaments de thérapie génique sont déjà disponibles sur le marché. Par exemple Glybera[®], approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2012 pour le traitement du déficit familial en lipoprotéine lipase puis retiré ensuite, car le laboratoire fabriquant n'avait pas demandé le renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché. [29] [33] De même, Kymriah[™] dans le traitement de l'insuffisance de protéine lipase sécrétée par le pancréas, ou encore un traitement pour la leucémie lymphoblastique sévère, autorisée en 2017 par la *Food and drug administration* (FDA). En 2017, 6 produits sont autorisés sur le marché des États-Unis et/ou d'Europe. Le nombre de succès rassure les industriels et les chercheurs et fait croire aux potentiels révolutionnaires en la possibilité d'une telle thérapie. De ce fait, les laboratoires commencent à investir afin d'adapter leurs lignes de production à un tel flux tout en respectant les bonnes pratiques de fabrication. Cela pousse également la compétition entre industriels. En effet, pour certaines maladies monogéniques telles que l'hémophilie A ou B, une dizaine d'industriels ont lancé ou ont l'intention de lancer des études cliniques dans le but de traiter cette maladie à l'aide de vecteurs AAV. [29]

III. LES ESSAIS CLINIQUES DE THÉRAPIE GÉNIQUE

A. CHALLENGE REGLEMENTAIRE

La particularité des essais cliniques en thérapie génique est l'objet de la recherche : le médicament de thérapie génique. En effet, comme expliqué plus haut, les médicaments de thérapie génique sont pour la plupart considérés comme des OGMs. Des autorisations spécifiques doivent être obtenues côté promoteur et investigateur pour permettre à ces thérapies innovantes d'être mises à disposition des patients. Le schéma 9 ci-dessous résume les différentes soumissions faites par le promoteur et les centres investigateurs dans le but de réaliser une étude clinique sur un médicament de thérapie génique.

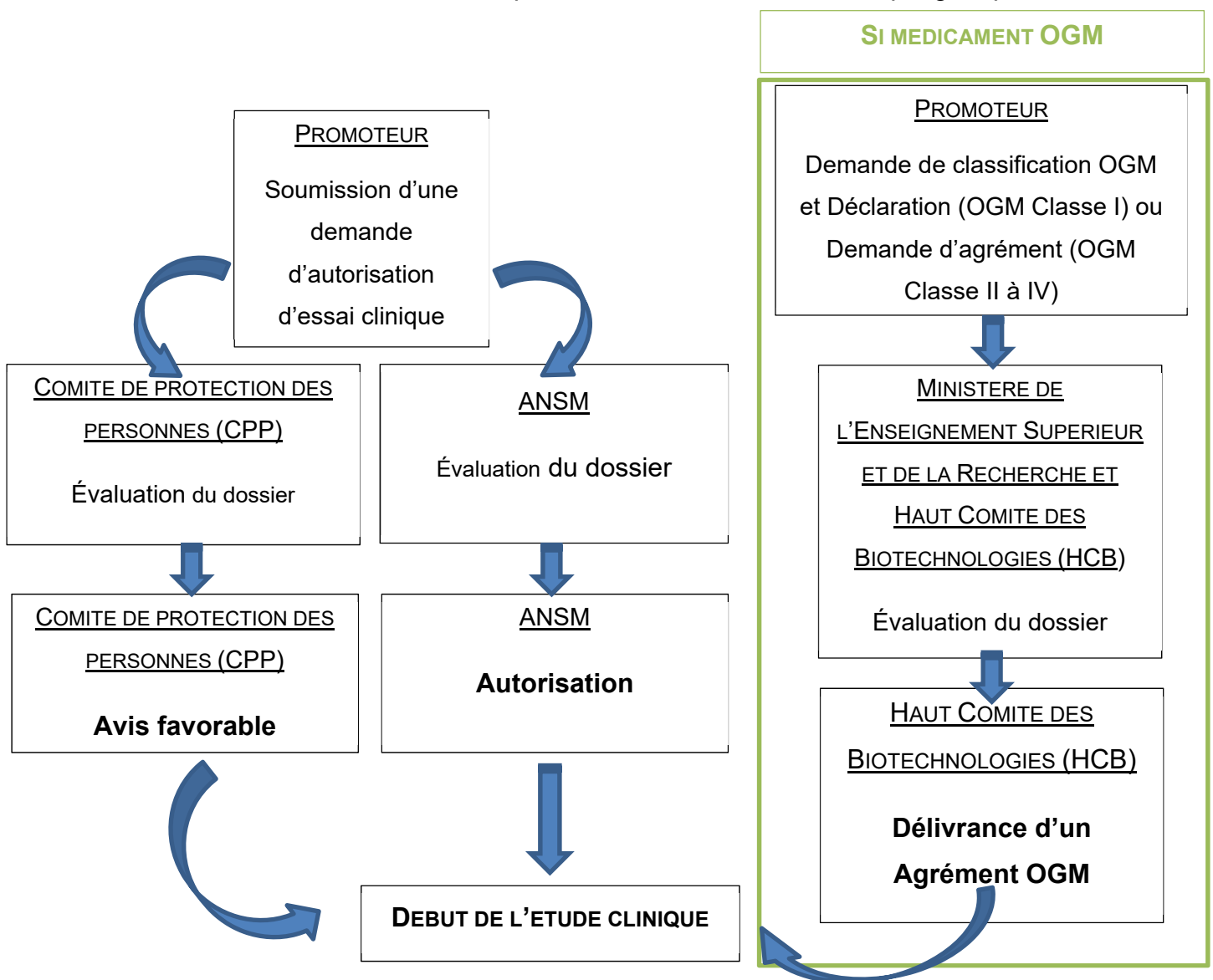


Figure 9 - Résumé du processus d'autorisation d'essais cliniques pour un médicament de thérapie génique OGM ou non

a. Agrément d'utilisation OGM promoteur

L'utilisation d'OGM en France se fait sous couvert d'un agrément d'utilisation, peu importe le domaine d'utilisation (recherche fondamentale, industrie, médecine ou agriculture). Deux instances travaillent ensemble afin de délivrer cet agrément : le Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche et de l'Innovation (MESR) et le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB). [34]

L'article L532-2 du code de l'environnement dit « tout laboratoire privé ou public, mettant en œuvre des organismes ou des micro-organismes génétiquement modifiés à des fins de recherche, de développement ou d'enseignement doit soumettre en premier lieu une demande de classement auprès du MESR. », qui vérifie la complétude du dossier et le soumet au HCB. [34]

Le HCB est une instance française indépendante, rattachée au ministère de l'Environnement, de l'Agriculture, de la Recherche, de la Santé, et de la Consommation. Il a en charge la gestion des problématiques liées aux biotechnologies et notamment les OGM, en évaluant les risques liés à ceux-ci au niveau environnemental et éthique. Il est composé de deux comités. D'une part le comité scientifique qui évalue les risques liés aux OGM pour la santé publique et l'environnement. Celui-ci se compose d'experts dans diverses disciplines scientifiques telles que la microbiologie, la biologie moléculaire, la protection de la santé humaine et animale, etc. D'autre part le comité économique, éthique et social discute quant à lui de ces trois aspects des biotechnologies. Il est constitué de personnes représentatives d'associations de protection de l'environnement, de défense des consommateurs ainsi que de salariés et d'organismes professionnels. [35]

Dans le cadre d'un médicament de thérapie génique, le HCB valide le classement et le confinement de l'OGM. Cet avis doit être demandé par le promoteur et définit la classe et le niveau de confinement nécessaire pour le produit. [34]

Les OGM sont séparés en 4 groupes distincts en fonction de leur pathogénicité. Ces groupes sont définis par le Code de l'Environnement, plus précisément, l'article L. 532-1 et D. 532-2. Les organismes non pathogènes sont dans le groupe I et les pathogènes dans les groupes II à IV en fonction de leur pathogénicité (le groupe II correspondant à une pathogénicité faible). Les conditions de manipulation et de confinement appropriées sont définies selon la classe. Chaque classe correspond à un groupe de pathogénicité comme résumé dans la figure 10, ci-dessous. [36]

Classe de confinement	Groupe de pathogénicité	Risque de manipulation de l'OGM pour la santé et l'environnement
C1	Groupe I	Risque nul ou négligeable
C2	Groupe II	Risque faible
C3	Groupe III	Risque modéré
C4	Groupe IV	Risque élevé

Figure 10 - Classes de confinement et groupes de pathogénicité en fonction du risque de manipulation pour l'environnement et la santé. [35]

Ensuite, un niveau de confinement est décidé pour chaque OGM. Celui-ci conditionne les précautions de manipulation à mettre en place, notamment au niveau des laboratoires. Ces niveaux sont définis ainsi :

- **Classe 1** : aménagement standard du laboratoire, aucun équipement spécifique n'est exigé. Il doit y avoir au moins une porte séparant un local spécifique pour les manipulations du reste du bâtiment avec un espace suffisant pour les opérateurs, des surfaces facilement nettoyables et résistantes aux détergents, imperméables, lisses. Un évier doit être à disposition dans la pièce pour le lavage des mains, ainsi qu'un vestiaire afin de ne pas amener d'objet inutile dans le local de manipulation. Aucune pratique spécifique de manipulation n'est attendue dans cette salle.
- **Classe 2 et 3** : Des aménagements spécifiques OGM sont attendus. L'accès au local de manipulation est verrouillé et réglementé. Il dispose d'un sas et d'un vestiaire. Des protections individuelles sont nécessaires. Un congélateur doit être à disposition pour stocker les échantillons directement dans la salle. Pour finir, un poste de sécurité microbiologique de type II doit être présent. Ils assurent la protection absolue de l'opérateur et de l'environnement. Ils doivent répondre à la norme EN 12469-2000.
- **Classe 4** : Niveau le plus strict. Il reprend les exigences des niveaux C2 et C3 et exige une installation séparée, avec un système de ventilation propre. Cette pièce doit être hermétique pour permettre une désinfection par fumigation si nécessaire. Le personnel se change et revêt une tenue spécifique pour la manipulation. [37]

De même, des niveaux de confinement des chambres de patients existent dans le cas d'essais cliniques portant sur une thérapie OGM:

- **Chambre de confinement C1** : Chambre standard, suivant les règles d'une chambre hospitalière. Une signalétique doit être mise en place ainsi qu'un traitement des déchets particulier. Le service doit être informé l'étude clinique, et le HCB peut demander d'autres mesures au besoin.
- **Chambre de confinement C2** : Des équipements spécifiques sont nécessaires, ainsi que des pratiques et des procédures spécifiques à cette chambre. Le personnel entrant doit porter au minimum : une blouse, un bonnet, des gants, des couvre-chaussures, un masque à usage unique. Ces équipements doivent être jetés dans un conteneur fermé autoclavé avant destruction. La chambre doit être située dans un secteur protégé avec une zone d'accès contrôlée. Toute personne y entrant doit connaître les consignes particulières applicables. Le local doit bénéficier d'une ventilation et l'air sortant doit-être filtré. Une décontamination du mobilier doit avoir lieu une fois par jour et après chaque souillure par un liquide biologique du patient. La présence de vecteur dans les liquides biologiques du patient doit être vérifiée avant élimination. Avant sa sortie de la chambre de confinement, la dissémination du vecteur doit-être contrôlée dans les liquides biologiques du patient. [38]

Les médicaments de thérapie génique font partie, majoritairement des groupes 1 et 2 et donc des niveaux de confinement C1 ou C2. Au cas où une étude avec niveau de confinement C3 ou C4 serait proposée, le HCB exigerait du promoteur, en plus du dossier de soumission, un argumentaire sur les motivations d'une telle étude. [38]

La démarche se fait en ligne via l'application DUO (Déclaration d'utilisation d'OGM) à l'adresse suivante : <https://duo.adc.education.fr/duo/connexion.jsp/>. Les dossiers sont examinés par le HCB en commission mensuelle.

Dans le cadre de dossiers confidentiels, la demande est enregistrée en ligne, mais les documents sont envoyés par courrier et ne sont pas chargés sur la plateforme. [39]

La figure 11 représente les délais de réponse et de soumission. Une évaluation prend 45 jours, mais le dossier doit être validé par le MESR 35 jours avant la réunion du comité scientifique du HCB. La décision du comité est rendue au demandeur sous 10 jours après la commission. [39]

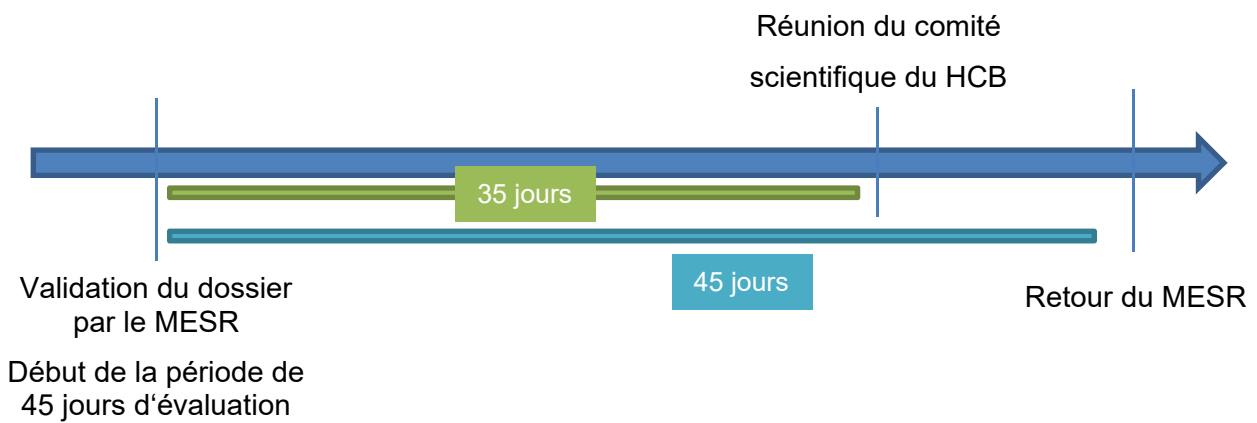


Figure 11 – Timeline du processus de soumission au retour du MESR [39]

Pour les OGM de classe 1, seule une déclaration est nécessaire. Dans ce cas, lors de la soumission, le MESR envoie un accusé de réception au demandeur, puis une autorisation formelle délivrée par le HCB sous 45 jours. Dès réception, le promoteur peut mettre en place l'étude sous réserve des autorisations et avis positifs des autres instances. Le HCB peut aléatoirement examiner certains dossiers et donner un avis. Dans le cadre d'OGM de classes 2 à 4, une demande d'agrément est nécessaire. [39]

Pour les autres classes, les dossiers soumis sont d'abord examinés par le bureau « OGM en milieu confiné » du MESR qui vérifie son exhaustivité et envoie au demandeur un récépissé de déclaration par voie postale ainsi que les prescriptions générales applicables pour la déclaration d'utilisation. En parallèle, le dossier est envoyé au « comité scientifique ». Il a 45 jours pour statuer après la réception du dossier et 90 pour des dossiers de première demande d'OGM de classe de confinement 3 et 4. [39]

Si besoin, ce comité scientifique demande des précisions au demandeur. Dans ce cas, le délai du HCB pour statuer est suspendu jusqu'à la réception des réponses.

Lors de la délivrance de l'agrément au demandeur, le ministre chargé de la recherche informe le ministre chargé de l'environnement de cette délivrance. [39]

Le site internet met à disposition des guides pour aider les sollicitateurs. La procédure y est détaillée avec la liste des éléments à fournir.

Les documents sont [39] :

- Le dossier technique relié à la libération délibérée d'OGM décrit en annexe II et III A de la directive européenne 2001/18/CED

- Le « Summary Notification Information Form » (SNIF) selon la directive 2001/18/CE qui regroupe les informations principales sur l'OGM.

Pour les OGM de classe 3 et 4 il doit également être fourni [39]:

- Un plan d'urgence un guide de création de ce document est disponible en Annexe 4 du Guide OGM en milieu confiné de juin 2013 du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.
- Lors d'une première utilisation, une notice d'information en Français destinée au public indiquant le but et l'objet de la dissémination, la description de la localisation de la dissémination, une description de l'OGM, les modalités de surveillance et de réponse d'urgence, un résumé de l'évaluation de ses effets et des risques environnementaux. Un guide de création de ce document est disponible en Annexe 5 du Guide OGM en milieu confiné de juin 2013 du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.

L'organisme faisant la demande d'agrément (OGM de classe 2 à 4) doit également s'acquitter d'une taxe fixée par arrêté des ministères compétents et dépend de la destination lucrative ou non du produit ainsi que de la nature de la demande. Son plafond est fixé à 2 000 euros. [39] [40]

b. Agrément OGM centres hospitaliers

D'après la loi 92-654 du 13 juillet 1992, décret n°93-773 du 27 mars 1973, tout établissement utilisant des OGM doit faire une demande d'agrément à la manipulation de ces OGM. Les centres qui accueillent des essais de thérapies géniques doivent donc en faire la demande.

Cette demande est faite auprès du HCB. Elle passe également via la plateforme DUO et est réalisée directement par les centres investigateurs avec l'aide du promoteur.

Les documents demandés sont des dossiers décrivant le vecteur (formulaire du vecteur, carte du vecteur), des explications sur le projet pour lequel le vecteur est utilisé (fiche de description du projet, tableau des associations), les procédures de l'hôpital sur la destruction, la décontamination et le nettoyage des objets ayant été en contact avec le vecteur ainsi que le plan des locaux où l'OGM est utilisé. Pour finir, divers documents administratifs doivent-être soumis comme la fiche visa de l'OGM signée et une fiche administrative. [39]

Le but de cette demande est de vérifier la capacité des centres à gérer des OGM et notamment à ne pas rompre la chaîne d'isolement nécessaire à la catégorie de l'OGM utilisé lors de la recherche. Il vérifie également que le centre a les infrastructures et le matériel approprié pour la manipulation des OGM. [39]

c. Soumission et autorisation des essais cliniques comportant un OGM par l'ANSM

La thérapie génique est considérée comme un Médicament de Thérapie Innovante (MTI). La soumission d'un essai clinique avec un produit de thérapie génique à l'autorité compétente : l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) comporte un temps d'évaluation plus long qu'un essai clinique impliquant la personne humaine « classique ». Le délai peut aller jusqu'à 180 jours maximum (90 jours avec une possibilité de prolonger de 90 jours). [41]

L'avis au promoteur édité par l'ANSM est le document de référence expliquant les procédures de demande d'essais cliniques en fonction de leurs spécificités. La version actuellement applicable est la version 4 du 1^{er} juin 2018.

Tout d'abord, comme pour tous les essais cliniques réalisés en Europe, la première étape est l'enregistrement de l'étude sur la plateforme EudraCT. Ensuite, une fois le dossier de demande constitué, il est à envoyer par mail à aec-essaiscliniques@ansm.sante.fr. [41]

Toutefois, il est important de noter que cette procédure sera modifiée dès l'application définitive du nouveau règlement européen et la soumission sera centralisée.

Le courrier de demande d'Autorisation d'essais cliniques est un des documents à soumettre. Il demande des informations sur le produit et l'étude, notamment le type d'étude. Dans le cas d'une étude de thérapie génique, dans le premier tableau, la réponse à la question demandant si le médicament est un médicament de thérapie génique est à répondre positivement. Ce document est disponible sur le site internet de l'ANSM [41]

Après la soumission et l'analyse du dossier, L'ANSM peut revenir vers le promoteur afin d'avoir des précisions sur l'étude et le produit avant de donner son autorisation. De même, il est possible que l'ANSM rende un avis positif mais demande au promoteur de lui renvoyer des informations complémentaires. [41]

d. Soumission et autorisation des essais cliniques auprès du Comité de Protection des Personnes

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont les garants de l'éthique des études cliniques. Ils ont la responsabilité d'analyser les protocoles d'étude clinique d'un point de vue de la sécurité des patients. Il existe 39 CPP en France répartis en 7 grandes régions : Sud-Est, Nord-Ouest, Ouest, Est, Sud-Méditerranée, Ile-de-France et Sud-Ouest et Outre-mer. Le comité est constitué de professionnels médicaux (médecins, pharmaciens, infirmiers) et d'experts en éthique, juridique, psychologie, ou encore travail social et parfois des représentants agréés des malades ou d'usagers du système de santé. [42]

Une fois que le promoteur a fait sa demande de numéro EudraCT comme expliqué précédemment, il peut soumettre son dossier de demande d'étude clinique via la plateforme « CNRIPH » de l'état français (<https://cnriph.sante.gouv.fr/>). Une fois le dossier complet téléchargé sur la plateforme, un des 39 CPP est tiré au sort pour évaluer le dossier.

Ils se réunissent en commission tous les mois pour examiner l'ensemble des dossiers. Suite à cela, le promoteur reçoit l'avis du CPP. Il peut être favorable, favorable avec des questions, défavorable ou sans avis avec une demande de renseignement complémentaires [43]

Dans le cadre d'étude clinique de thérapie génique, la procédure de soumission et d'évaluation d'essais cliniques avec des médicaments de thérapie génique ne change pas à ce jour. L'Arrêté du 3 juin 2019 « fixant les modalités de mise en œuvre du tirage au sort des comités de protection des personnes » explique dans l'article 2 que les tirages au sort seront orientés vers des CPP ayant des spécialistes dans certaines aires thérapeutiques y compris la thérapie génique. Ce décret entrera en vigueur dès que le système informatique sera opérationnel. [44]

e. Autres aspects réglementaires

La directive 2001/18/CE relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement ajoute des impératifs supplémentaires à la mise en place d'essais cliniques de thérapie génique. En effet, il y est précisé que les emballages du produit doivent contenir la mention « contient des organismes génétiquement modifiés ».

L'emballage doit également mentionner :

- Le nom et l'adresse complète de la personne responsable de la mise sur le marché et établie sur le territoire de la communauté européenne
- Le nom commercial du produit
- Le nom de l'OGM
- Expliquer comment accéder aux informations de la partie du registre des OGM accessible au public. [45]

B. CHALLENGES ORGANISATIONNELS, CAS PARTICULIER D'UN ESSAI DE THERAPIE GENIQUE EN HEMOPHILIE

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X (ne touchant donc uniquement les personnes du sexe masculin). Cette pathologie est due à une mutation du gène codant pour le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B) qui provoque leur une production moyenne, faible ou nulle. Ces deux facteurs interviennent dans la cascade de la coagulation. Dans le cas de leur absence la fibrine permettant d'arrêter un saignement n'est pas viable et ne permet pas l'arrêt de l'hémorragie.

L'hémophilie est gradée en fonction du taux de facteur produit par le corps : Sévère s'il y a moins de 1% de facteur dans le sang, modérée entre 1 et 5% et mineure entre 6 et 30%. Aujourd'hui, l'hémophilie est soignée par injection de facteur VIII ou IX tous les 3-4 jours et/ou lors de saignements spontanés dans le cadre de l'hémophilie sévère. [46]

La thérapie génique est applicable à cette pathologie, car les gènes impliqués dans la maladie sont bien connus, de petite taille et uniques pour chaque type d'hémophilie. De plus, pour améliorer la qualité de vie des patients et contrer les effets de cette maladie, l'activité coagulante ne doit pas nécessairement être à 100%, une augmentation, même mineure de celle-ci influence déjà la vie des malades. Pour finir, l'efficacité du traitement peut-être facilement mesuré par le dosage du facteur dans le sang. [7] [47]

Les vecteurs AAV sont les plus utilisés dans le cadre de la thérapie génique en hémophilie. Cela est dû à la petite taille des gènes du facteur VIII ou IX, car comme expliqué précédemment, les AAV ne peuvent transporter que des « petits » gènes. Le tropisme élevé pour le foie de certains types d'AAV joue également un rôle dans ces préférences. Le foie est considéré comme l'organe de production naturel des facteurs de la coagulation [48] De plus il est richement vascularisé, ce qui facilite l'accès du virus aux cellules cible et une dispersion des facteurs produits aisé. [49]

Cela fait déjà plusieurs années que les médecins et chercheurs parlent du potentiel de la thérapie génique pour traiter l'hémophilie. Elle représente une avancée majeure pour ces patients pour leur qualité de vie. Cette maladie engendre de sérieux problèmes sur le long terme comme l'arthropathie et est lourde à gérer au quotidien. Elle peut être fatale en cas d'hémorragie et sans facteur d'urgence à proximité. C'est pourquoi la possibilité d'une amélioration de leur pathologie voire d'une guérison séduit les patients. De nombreuses études de thérapie génique en hémophilie sont en cours ou en lancement. La base de données de du « *National Institut of Health* » des États-Unis - listant les études cliniques en cours et terminées dans le monde - recense actuellement 27 études en cours dont 4 en France pour l'hémophilie A et 16 dont 2 en France pour l'hémophilie B. [50] Cette liste n'est pas exhaustive, car le recensement des essais et la mise à jour de cette base de données par les promoteurs n'est pas obligatoire.

De par tous ces aspects, j'ai choisi de m'appuyer sur cette maladie pour cette partie de mon mémoire.

Afin de mieux comprendre les impacts d'une telle étude auprès des centres investigateurs, j'ai créé un questionnaire destiné aux médecins investigateurs et au personnel de recherche hospitalier afin d'avoir leur point de vue sur l'application des protocoles et des impératifs de ce type d'étude. Le questionnaire est disponible en annexe 1 de ce mémoire. Il m'a servi de support de discussion pour les différents entretiens physiques ou téléphoniques que j'ai réalisé avec les professionnels de santé travaillant dans l'hémophilie. Ce questionnaire vise à avoir une meilleure idée du point de vue des médecins, du personnel hospitalier et des patients sur la thérapie génique.

En effet, ce sont eux qui sont et seront en contact régulier avec ce type d'innovation. Leur retour est important pour connaître les contraintes, mais également les points positifs de l'utilisation d'une telle thérapie.

Les personnes ayant répondu à ce questionnaire ont travaillé ou travaillent sur 4 à 9 études de thérapie génique en hémophilie. Ils sont médecins investigateurs principal, co-investigateurs ou coordinateurs d'étude.

Suite à ces discussions, j'ai échangé avec un patient bénévole de l'Association Française des hémophiles (AFH). Cela m'a permis d'analyser avec lui l'avis des médecins, et personnel de recherche les accompagnants dans leur maladie. J'ai analysé différents

retours des patients suite à la journée de discussion sur la thérapie génique du 20 mai 2017 organisée par l'Association française des Hémophiles à travers la brochure qu'ils ont ensuite éditée.

Concernant les protocoles d'études cliniques de thérapie génique en hémophilie toutes phases confondues, mes interlocuteurs professionnels les trouvent complexes en terme d'organisation. La première contrainte identifiée est le nombre de visites requises dans les protocoles. En effet, les études sont organisées suivant le même schéma. Le jour de l'injection, une hospitalisation pour un suivi de 24 heures est prévue. Ensuite des visites 1 à 2 fois par semaine pendant environ 4 mois sont programmées puis 1 à 2 fois par mois pendant le reste des 12 mois.

Ce rythme de visites est contraignant pour les patients ayant une activité professionnelle car ils doivent travailler à temps partiel ou avoir une autorisation de l'entreprise pour s'absenter régulièrement et venir aux visites. Le suivi total de l'étude varie entre 2 et 5 ans de suivi avec un suivi se rapprochant de la pratique courante : 1 visite tous les 6 mois pendant les dernières années d'étude. Cela provoque donc une grosse difficulté de recrutement, car ce type de thérapie est particulièrement intéressant pour les patients relativement jeunes, n'ayant pas encore beaucoup de problèmes articulaires liés aux saignements et qui peuvent donc bénéficier d'un maximum des potentiels de cette thérapie.

Ce constat est globalement nuancé par le patient interviewé. En effet, il met en avant la nécessité d'un protocole aussi lourd pour le suivi des patients pour des nouveaux médicaments, et qu'au regard du potentiel bénéfique apporté par le traitement, les patients peuvent être prêts à aménager leur temps pour pouvoir participer à de telles études.

Les professionnels soulignent également des examens plus poussés que pour une étude en hémophilie classique. Les vecteurs utilisés en thérapie génique dans le traitement de l'hémophilie ciblent les cellules du foie. En effet cet organe est largement vascularisé ce qui favorise l'accès des virus et dans notre cas des vecteurs comme l'explique l'article de Luigi Naldini publié dans *Nature* en 2015. [49]. De ce fait, les potentielles altérations de celui-ci sont suivies de près.

Les études demandent également des prélèvements biologiques importants : selles, sang, urine, salive et sperme. En effet, les produits de thérapie génique étant considérés la plupart du temps comme des OGM comme expliqués précédemment, il est important pour le

promoteur d'évaluer la dissémination de son OGM. Il a été démontré dans l'étude de S. Rangarajan *et al.* que des enveloppes virales ont été retrouvées dans certains fluides, notamment le sang et les selles jusqu'à 1 an après l'injection de traitement de thérapie génique. [51] Dans ce sens, tous les liquides biologiques des patients doivent être analysés pour évaluer le taux d'excrétion viral, et donc évaluer s'ils peuvent être rejetés dans la nature. C'est une des informations très importantes à recueillir sur l'OGM demandé par les autorités lors de la demande d'accréditation et la classification de l'OGM. Les services et les hôpitaux accueillant les patients ne possèdent pas forcément les structures adaptées à ce genre de prélèvement, surtout concernant celui de sperme et compliquent le travail des équipes.

Pour finir, tous soulignent l'obligation de la double contraception pendant une partie de l'étude. Ce critère est régulier, voire présent dans la plupart des études cliniques, mais les patients jeunes ayant des projets de naissance durant l'étude peuvent refuser de participer. Cela ajoute un frein supplémentaire au recrutement.

Les patients insistent sur les conditions de traitement une fois le produit mis sur le marché. Ils s'interrogent sur les conditions d'accès, les personnes pour qui ce traitement sera disponible. Ils réfléchissent également à la fin d'efficacité du traitement, et ce qui leur sera proposé ensuite.

Les risques liés à la thérapie génique sont aussi source d'inquiétude. Malheureusement, ces questions ne trouvent pas forcément le bon interlocuteur. En effet la Société Internationale de la Thrombose et de l'Hémostase (ISTH) a réalisé un sondage auprès de professionnels de santé travaillant sur la thérapie génique tels que des médecins, des chercheurs et des infirmières sur leur ressenti à propos de la thérapie génique en hémophilie. La moitié des 201 personnes ayant répondu au questionnaire à travers 55 pays, affirme ne pas connaître dans les détails la thérapie génique et éprouveraient des difficultés à présenter cette alternative thérapeutique aux patients. [52]

Concernant les impératifs au niveau pharmacie, c'est la conservation des produits à -65°C minimum qui représente un défi notamment pour ne pas avoir l'excursion de température lors de la réception de colis de traitement et la vérification des flacons présents dans le colis. En effet comme expliqué dans l'article de Gérard A. Rodrigues *et Al.*, et démontré sur la figure suivante, la température optimale de conservation d'un vecteur AAV (vecteur le plus utilisé à ce jour dans les essais cliniques de thérapie génique en hémophilie) est autour de -70°C . En dessous de cette valeur, le vecteur perd de son potentiel d'efficacité, et après 3 mois à -20°C température plus usuelle de stockage, le traitement perd environ 40% de son efficacité. [53]

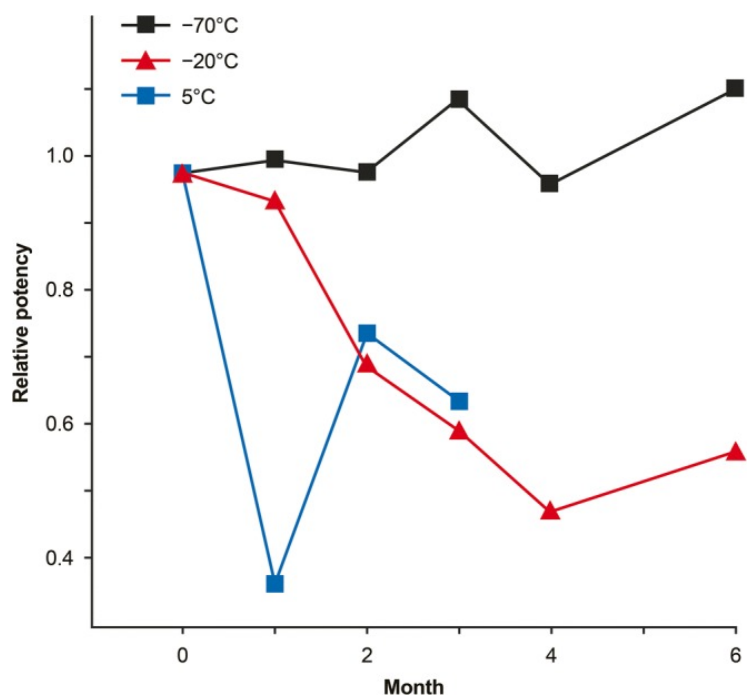


Figure 12 – Température optimal de stockage d'un vecteur AAV en fonction du temps de stockage et du potentiel d'efficacité. [53]

De plus dans les essais de phase I-II avec escalade de doses, le nombre de flacons peut-être très important dû à la recherche de la dose optimale et augmente encore la difficulté de manutention des produits. Les personnes interviewées expliquent que dans la plupart des études, un nombre de flacon important est à reconstituer avant l'administration aux patients. Il s'agirait d'une trentaine à plus de 80 dans certaines études, aux doses les plus élevés. Une problématique existe également entre la décongélation du produit et la fin de la perfusion avec la préparation de la poche et son acheminement au service hospitalier. En effet lors de ce processus, une chaîne d'isolement doit être maintenue, car le produit est considéré comme un potentiel agent infectieux et doit être traité comme tel. Cela implique une formation du personnel à la manipulation de tel produit.

Concernant les patients, ils sont très informés des avancées thérapeutiques notamment grâce à l'Association Française des Hémophiles (AFH), mais ils oublient parfois le côté expérimental des essais cliniques et leurs risques potentiels. Les patients les plus jeunes n'ont pas forcément connaissance des résultats des premiers essais cliniques ayant causé des leucémies et sont moins sensibilisés aux risques médicaux, n'ayant pas connu l'histoire

du sang contaminé dans les années 80, où des patients ayant subi des transfusions sanguines ont été touchés par le VIH ou l'hépatite C par le biais de cette transfusion. À l'époque, le seul traitement disponible pour les hémophiles étant la transfusion, de nombreux patients en ont été atteints. Le rôle des médecins est donc d'informer tout en essayant de ne pas effrayer les patients, ils doivent rester impartiaux, mais en leur donnant toutes les informations nécessaires pour une décision éclairée. Les médecins discutent donc avec les patients pendant plusieurs rendez-vous et les familles des patients sont très impliquées dans le processus décisionnel. Pour les épauler, les promoteurs fournissent de nombreux documents explicatifs tel que des dépliants, des consentements avec des schémas, des vidéos, pour rendre le principe de la thérapie génique plus accessible.

Cependant, certains professionnels estiment que la thérapie génique arrive trop tard dans l'hémophilie avec la mise sur le marché proche de nouveaux traitements permettant déjà une meilleure qualité de vie aux patients. La balance-bénéfice/risque n'est plus forcément assurée aux vues de ces alternatives existantes et les zones d'ombre toujours présents autour de la thérapie génique. Le patient interrogé (faisant partie du groupe de travail « médicament » de l'AFH) estime de son côté que la thérapie génique reste attendue par les patients pour le gain de qualité de vie qu'elle permet.

Il faut également nuancer les résultats d'après certains professionnels et certaines publications. En effet, les gènes importés ne sont pas intégratifs. Cela signifie que le gène ajouté dans la cellule reste dans la cellule, à part : Il ne s'ajoute pas à l'ADN de la cellule et n'est pas répliqué. De ce fait, à l'apoptose de la cellule, le gène ajouté par thérapie génique disparaît. Avec l'injection du gène, une quantité maximum de facteurs peut être produite, mais qui diminue avec le temps et la mort cellulaire. Cela veut donc également dire qu'un traitement peut-être à nouveau nécessaire au patient à long terme. Pour finir, le risque comme pour tout traitement en hémophilie que le patient développe des inhibiteurs de facteur VIII ou XI et entraîne des complications pour trouver le traitement approprié. C'est pourquoi, une fois le traitement approprié au patient trouvé, il est peu recommandé d'en changer.

Certains pensent également que de nouveaux vecteurs doivent être trouvés et testés minimisant encore les risques d'oncogénicité tout en maximisant les chances d'intégration du codon et donc la guérison totale du patient. Cependant, pour certains médecins, la recherche sur la thérapie génique en général avance trop vite et « va dans tous les sens ».

De nombreuses techniques différentes sont utilisées avec des vecteurs différents sur des populations de petite taille. Leur comparaison est compliquée par le manque d'information et de recul.

Pour finir, la thérapie génique est une vraie perspective de traitement en hémophilie et dans d'autres maladies, mais ses impératifs, nécessiterait la création d'un service hospitalier spécialisé pour une utilisation à grande échelle. En effet, comme expliqué précédemment, un niveau de confinement doit être gardé tout au long du processus, la manipulation des médicaments en pharmacie est compliquée et nécessite un personnel formé et des agréments de lieux accordées par le HCB pour la manipulation d'OGM. Les déchets de soins et biologiques doivent également être détruits selon une procédure particulière comme étant potentiellement infectieux. Par conséquent, un service adapté avec des procédures spécifiques pour l'utilisation d'OGM avec un personnel formé faciliterait l'utilisation à grande échelle de ce type de thérapie qui deviendra un traitement de référence dans de nombreuses maladies.

C. LA THERAPIE GENIQUE DANS LE MONDE

Comme expliqué dans la partie I.B de ce mémoire, les études de thérapie génique ont lieu dans de nombreux pays du monde tels que les pays d'Europe, les États-Unis ou encore la Chine.

Dans son rapport d'attractivité de la France datant de décembre 2018, « Les Entreprises du Médicament » (Leem), organisation des professionnels du médicament remarque que la France manque d'attrait. Un tiers des essais cliniques industriels initiés entre 2015 et 2017 ont lieu uniquement aux États-Unis. L'Europe se classe en 2^{ème} position avec l'Asie. La France se place 4^{ème} pour sa participation aux essais cliniques industriels initiés entre 2015 et 2017 mais en baisse entre 2015 et 2017. Ceci peut s'expliquer par la difficulté pour la France à recruter dans certaines aires thérapeutiques ou encore par les délais réglementaires importants avant l'inclusion du premier patient.

Il faut noter également le délai de signature de la convention financière entre le centre investigateur et le promoteur est de 73 jours en moyenne. [54]





Cette convention unique n'est pas adaptée aux essais de thérapie génique. Elle demande des tâches spécifiques notamment en pharmacie, avec un nombre important de flacons qui doivent être conservés à -60°C, une manipulation du produit dans des zones de confinement

avancé et un circuit précis de destruction selon la classe de l'OGM. Toutes ces consignes sont difficiles à retranscrire sur la convention unique.

De plus, en Europe, les médicaments de thérapie génique correspondent aux définitions données dans de nombreuses directives telles que les Directives 2001/8/EC sur la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement et 2009/41/EC sur l'utilisation confinée des OGM ainsi que d'autres textes réglementaires sur la traçabilité, la culture ou encore le déplacement entre frontières d'OGM. [55] Les médicaments de thérapie génique suivent également les définitions données dans le règlement spécifique au produit innovant, le règlement 1394/2007. Il fait le lien avec le 2001/20/EC, règlement européen sur les essais cliniques, mais aucun des deux règlements ne donne des directives claires sur le cas particulier des essais cliniques en thérapie génique. Il en revient au pays membre de décider des règles concernant les essais cliniques de thérapie génique. Cette complexité réglementaire peut freiner les promoteurs d'étude à la mise en place d'essais en France. [56] [57]

Certains experts estiment que les demandes OGM liées aux produits de thérapie génique dans un essai clinique retardent significativement l'accès aux patients à une thérapie révolutionnaire. Ces démarches augmentent le temps de lancement des études cliniques. Dans un article, Anne Virginie Eggimann vice-présidente aux affaires réglementaires de *'l'Alliance for Regenerative Medicine'* explique que ces difficultés sont un frein pour les entreprises originaires des États Unis. Ces difficultés sont dues au manque de spécificité des règlements OGM aux produits pharmaceutiques. De plus, les règles étant état spécifique, les entreprises doivent déchiffrer les lois de chaque pays membres. [58]

Afin d'avoir une vision de la durée et de la complexité des démarches de soumission d'études de thérapie génique chez les principaux acteurs (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, États-Unis) de la recherche dans le monde par apport à la France, les données sont regroupées dans la figure 13 ci-dessous.

PAYS	SOUSSION OGM	SOUSSION AU COMITÉ D'ÉTIQUE	SOUSSION A L'AUTORITÉ COMPÉTENTE
FRANCE 	Demande centralisée et approbation des centres par le HCB via le MESR	Soumission centralisée	Soumission et retour sous 90 à 180 jours à l'ANSM
ÉTATS UNIS 	NA	Soumission par centres investigateurs	Soumission auprès de la Food and drug administration .
ROYAUME-UNI 	Soumission au Health and Safety Executive pour avoir une autorisation d'utilisation d'OGM par centre investigateur	Soumission à un Comité d'éthique spécifique pour la thérapie génique	Soumission au Medicine and Healthcare products Regulatory Agency
ALLEMAGNE 	Soumission OGM et Autorité compétente commune, selon la classe du produit et sur demande du l'Institut Paul Ehrlich au Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Bureau fédéral de la protection des consommateurs et de la sécurité alimentaire)	Soumission à un comité d'éthique	Soumission à l'Institut Paul Ehrlich avec des informations complémentaires demandées sur l'OGM


<p>ESPAGNE</p> 	<p>Soumission au ministère de l'Agriculture (MAPAMA)</p>	<p>Soumission à tous les comités d'éthiques des régions ayant un centre participant</p>	<p>Soumission à l'agence sanitaire espagnole</p>
---	---	---	--

Figure 13 – Comparatif des démarches de demande d'autorisation d'essai clinique pour des études de thérapie génique en France, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis. [59] [60] [61]

On remarque qu'en Europe, les systèmes sont très différents d'un pays à un autre, certains sans soumission OGM, ou avec une soumission centralisée. Certaines demandes se font par centre investigateur ce qui multiplie les soumissions.

Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) édite un guide pour les industries concernant les thérapies géniques, les études cliniques et également des guides spécifiques par famille de maladie. Cela permet aux industriels d'avoir un guide clair de la démarche aux États Unis des données supports de recherche pré-clinique et l'écriture du

De nos jours, les demandes d'études de thérapie génique sont étudiées par deux organisations séparés : la FDA et les « *National Institutes of Health* » et également le comité consultatif sur la recombinaison de l'ADN créé en 1974. Une démarche de simplification est mise en place depuis quelque temps par le gouvernement et les agences avec par exemple la simplification de la soumission et la mise en commun des documents récoltés par les agences en aout 2018. [65]

En octobre 2018, les directeurs de ces deux entités ont annoncé la volonté de simplifier d'avantage les demandes et de se rapprocher d'une demande d'étude clinique classique, uniquement par la FDA. [66] La validation de l'étude par des comités éthiques reste cependant nécessaire.

Dans son article « *is it time to reform oversight of clinical gene therapy in the EU* », Marcel J.H. Kenter (ancien directeur de l'agence du médicament néerlandaise) explique même que cette simplification sera peut-être l'occasion d'un changement d'optique de la part de l'Europe pour changer son système et s'adapter aux nouvelles technologies. [67]

L'auteur propose des pistes de changement pour l'Union Européenne. Par exemple, la suppression de l'analyse environnementale OGM séparée et son intégration au processus

de demande d'une étude clinique pour que celle-ci ne soit plus spécifique et diminuer les délais.

IV. AMELIORATIONS ET PERSPECTIVES

A. PISTES D'AMELIORATION

Lors de mes recherches et en échangeant avec les différents acteurs des essais cliniques (Investigateurs, attachés de recherche clinique, responsables affaires réglementaires, chefs de projets) ainsi que les patients, différents points ont été mis en avant notamment sur la difficulté de la mise en place d'étude clinique en thérapie génique et sur ses facilités d'utilisation.

Au niveau des soumissions réglementaires, il faut souligner le manque de mise à jour des documents mis à disposition des promoteurs. En effet, sur la plateforme DUO de soumission de demande de classification auprès du MESR et du HCB, le guide MSR et le manuel HCP ne sont pas actualisés. Il est expliqué dans ce dossier que l'avis rendu par ces comités est à joindre au dossier de soumission à l'ANSM, ce qui implique dans la pratique de réaliser la soumission au MESR avant celle à l'ANSM. Cependant, l'avis au promoteur de l'ANSM précise bien que ce document n'est pas demandé et que ces deux soumissions peuvent se faire en parallèle. Il serait donc intéressant que le MESR mette à jour le guide et le manuel afin de faciliter la compréhension des démarches par les organismes soumettant des dossiers. Toutefois, ce guide regorge d'informations intéressantes pour la construction du dossier et la procédure de soumission. Des informations sur le classement des OGM et le planning réglementaire en fonction de celle-ci sont aussi disponibles. Néanmoins, il est important de préciser la grande disponibilité du MESR par téléphone pour répondre aux questions et guider les personnes soumettant un dossier.

Concernant les documents à soumettre pour la demande de classement OGM, celle-ci étant un requis pour tous les OGM peu importe leur utilisation finale, ils ne sont pas précisés spécifiquement pour des OGM utilisés dans le cadre d'une étude clinique.

Concernant les soumissions des dossiers aux autorités compétentes, elles sont considérées comme n'importe quelle demande d'essai clinique de MTI. Le système de soumission est efficace et l'avis au promoteur est clair sur les spécificités de soumission et de traitement de ce type de dossier. L'avis rendu par l'autorité compétente est très pertinent, car étudié par des spécialistes de ce type de thérapie avec parfois des questions très pointilleuses sur le produit. Pour finir, les soumissions sont identiques à tout autre essai clinique.

Il serait intéressant de réfléchir aux possibilités de partage des informations et des remarques entre le CPP, l'ANSM et le MESR. En effet, les responsables d'affaires réglementaires expliquent que le CPP ainsi que l'ANSM s'interrogent sur le produit et notamment ses caractéristiques OGM alors que ces informations sont disponibles dans les documents de soumission au MESR, mais ne figure pas dans les dossiers de soumission à ces deux instances. Ce système pourrait donc être amélioré par plus de communication entre les entités.

Au niveau européen, la difficulté repose sur les législations et les processus de soumission état-spécifique. Cela devrait évoluer avec la nouvelle réglementation européenne et la plateforme unique de soumission. A la mise en application de ce règlement, les promoteurs soumettront la demande d'essai clinique aux autorités compétentes des pays membres de l'Union Européen en une soumission unique et auront un seul retour rassemblant les questions (s'il y a) de tous les pays où l'étude aura lieu. Il n'y aura donc qu'un seul interlocuteur principal, qui parlera pour tous les pays concernés par l'étude. [68] Elle devrait être mise en place courant 2019. [69] Restera à part de ce processus, la soumission OGM dans chaque pays participant qui subsiste pour l'instant pays-spécifique.

Du côté du centre investigateur, une grande organisation interne et des formations spécifiques du personnel sont nécessaires pour la gestion de telles études. L'agrément OGM est également une étape importante dans le processus de mise en place de l'étude, mais les guides du HCB permettent d'orienter les demandeurs. Des formations des professionnels travaillant avec cette thérapie serait intéressante afin qu'ils soient plus à même de faire face aux patients traités et leurs questions mais aussi à l'organisation qu'un tel traitement demande. Des unités spécifiques de thérapie génique pourraient être créées afin d'adapter les pratiques et les protocoles de soins à celle-ci

B. PERSPECTIVES DE LA THERAPIE GENIQUE

La thérapie génique offre de grandes perspectives pour la médecine. En effet, cette technique prometteuse pourrait guérir des maladies incurables, permettrait une meilleure attaque contre le cancer et pourrait également améliorer la qualité de vie de nombreux malades. Certains traitements déjà à l'essais révolutionnent la qualité de vie des patients. Prenons comme exemple l'hémophilie sévère où des traitements existent et fonctionnent (injection de facteurs VIII et IX plusieurs fois par semaine, pendant toute la vie du patient), mais où les traitements de thérapie génique leur permettraient de ne plus devoir s'injecter ces facteurs en prophylaxie, car ils pourraient le produire eux-mêmes sur une longue période.

Toutefois, reste la question du coût de ce type de traitement. En effet, les prix annoncés pour les premières mises sur le marché font débat. Le Glybera pour le traitement de l'hypercholestérolémie, est vendu au prix de 890 000€ ou encore le Luxturna contre la dégénérescence de la rétine, proposé au prix de 760 000€. [7] Ces tarifs se basent sur le coût engendré par de telles thérapeutiques en recherche et développement, le risque pris par les laboratoires et les années de développement nécessaires pour obtenir la mise à disposition d'un traitement efficace et sûr.

Ces traitements peuvent également faire réaliser des économies au système de santé ou au patient. En effet, si l'on reste sur l'exemple de l'hémophilie sévère, le coût d'une injection de facteur pour un patient de 70Kg est d'environ 1 800€ en prophylaxie. [70]

Aujourd'hui un patient hémophile sévère a besoin de 2 à 3 injections par semaine soit : 104 à 156 injections par an juste en prophylaxie. [71] Cela revient à un coût annuel de 187 200 € à 280 800 €. En se basant sur une durée de vie d'une injection de thérapie génique de 10 ans, l'économie de traitement en prophylaxie est de 1 872 000 à 2 808 000€.

Cependant, La durée d'efficacité du traitement n'est pas encore réellement connue et dépendra de la quantité de gènes injectés aux patients. La première étude traitant des patients hémophiles sévères ayant publié des résultats en 2011 et 2014 montre aujourd'hui encore une efficacité sur les patients ayant reçu la dose de traitement la plus forte. Une fois la durée d'efficacité connue du traitement, celle-ci pourra servir d'argument pour la fixation du prix du traitement [7]

En France, les produits de thérapie génique peuvent être remboursés par la sécurité sociale si la Haute Autorité de Santé (HAS) donne son accord. De longues discussions et négociations sont à prévoir entre les industries et l'Etat à propos du juste prix de tel traitement et la manière dont la sécurité sociale peut rembourser ou payer ces sommes. Un médicament guérissant une maladie orpheline bénéficiera d'une très bonne évaluation par l'HAS pour son « amélioration du service médical rendu ». Pour un traitement où des alternatives existent déjà, l'avis sera plus nuancé et il est possible que le médicament ne soit pas remboursé.

Les traitements cités précédemment dans cette partie sont sur le marché uniquement aux États-Unis qui a un processus de mise sur le marché et de fixation de prix différent de la France. Pour cela, il est difficile d'imaginer la tarification de tel produit en Europe et plus particulièrement en France. Aux États-Unis, la fixation du prix de vente des médicaments est laissée au bon vouloir des industriels et suit donc le marché. [72]

Au niveau réglementaire, pour les demandes d'essais cliniques ou pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché, les agences réglementaires mettent en place des procédures spécifiques pour les traitements innovants telle que la thérapie génique. Leur but est d'avoir une analyse pertinente afin de garantir la sécurité des patients, mais également de promouvoir l'innovation.

Des associations se créent aux niveaux national et européen dans le but d'aider les acteurs de la thérapie génique, avec en France la société Française de Thérapie Cellulaire et Génique, et au niveau Européen : « *European Society of Gene and Cell Therapy* ». Ils représentent un poids important pour mieux faire connaître la thérapie génique et les thérapies innovantes en général. Ces associations proposent également des formations, organisent des congrès, publient les nouveautés sur leur site web afin de promouvoir ces techniques et de les rendre accessible au plus grand monde dans le milieu scientifique. [73]

L'avenir de ces thérapeutiques passera aussi par l'adaptation de nos services de soins à ces avancées médicales. Comme expliqué précédemment, le traitement de patient par thérapie génique requiert une grande organisation des hôpitaux au vue de la réglementation actuelle et crée une surcharge de travail potentiel pour les services. On peut envisager la création d'unités spécifiques de thérapie génique, avec un personnel rompu aux impératifs de cette technique et un service organisé en fonction du potentiel risque infectieux du

traitement. L'objectif serait de traiter les patients dans les meilleures conditions et en toute sécurité pour l'ensemble de l'hôpital.

V. CONCLUSION

Bien que née il y a maintenant presque quarante ans, la thérapie génique reste compliquée et de nombreuses zones d'ombre notamment sur les effets au long terme restent à éclaircir. Elle a déjà permis le traitement de nombreux patients dans le cadre des études cliniques mais également dans le cadre des rares traitements déjà sur le marché dans le monde. Elle donne espoir à beaucoup de malades notamment ceux souffrant de maladies orphelines d'origine génétique. En effet, les potentialités de traitement sont multiples et le génie génétique continue de développer des méthodes plus rapides, plus faciles à réaliser et moins coûteuses.

Ces traitements mettent beaucoup de temps à arriver sur le marché. Des obstacles demeurent comme le coût de la fabrication, un développement long, une complexité réglementaire importante, un risque d'échec non négligeable et une population cible réduite dû à la spécificité du produit.

L'avancée de ces nouveaux traitements passera en premier lieu par de nombreux essais cliniques afin d'évaluer les bénéfices et les risques de ces innovations. L'intérêt pour ce type de produit est pourtant bien visible avec le nombre d'études croissant d'année en année. Certains médecins parlent même d'une course à l'AMM pour être le premier traitement de thérapie génique sur le marché pour une indication. Cependant, il manque des données sur les risques de ces thérapies. En effet, le risque d'oncogénicité est certes connu, mais peu quantifié sur le long terme.

Néanmoins, plusieurs limites ont été soulignées notamment sur le processus d'autorisation d'essais cliniques en Europe et plus particulièrement en France, de par le nombre d'acteurs devant participer au processus décisionnel. Des documents d'aide sont mis en place afin d'aider les promoteurs à faire des soumissions complètes et aux bonnes institutions, mais ceux-ci manquent parfois de rigueur et de mise à jour. Cette complexité peut être extrapolée à l'Europe entière. Sans soumission centralisée à ce jour, les promoteurs doivent comprendre et s'adapter à chaque législation dans les pays où ils veulent soumettre. La demande est donc croissante auprès de l'Europe pour une harmonisation des procédures.

A cela s'ajoute la complexité des protocoles et les demandes importantes aux patients avec un rythme d'examen soutenu.

Pour finir, les patients et médecins s'interrogent sur la mise sur le marché de ces produits en France. Le prix de remboursement de tels médicaments sera à négocier et risque d'être élevé au vue des premiers prix annoncés pour les produits de thérapies innovantes. L'accès à ces soins est également questionné, notamment, « qui pourra en bénéficier, à partir de quel âge, la durée d'efficacité et les alternatives thérapeutique à la suite d'un traitement par thérapie génique ». Cela démontre également la nécessité de trouver des vecteurs plus faciles d'accès pour un traitement du plus grand nombre

Le futur de cette thérapeutique réside encore dans plus de recherche et une meilleure définition des risques et des effets à long terme.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Fischer A. Naissance de la Thérapie Génique. La revue du Praticien. 2017;67:1036-1042.
2. Médicaments de thérapie génique. Ansm.sante.fr. <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments-de-therapie-genique>. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
3. La thérapie génique. Leem.org. <https://www.leem.org/la-therapie-genique>. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
4. Ribeil J, Hacein-Bey-Abina S, Payen E et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(9):848-855.
doi:10.1056/nejmoa1609677
5. La Thérapie Génique. Inserm.fr. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
6. Reference. How does gene therapy work?. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/therapy/procedures>. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
7. Alcindor J, Klein J, Piétu G. La Thérapie Génique Pour Les Maladies Hémorragiques Rares En 12 Questions.; 2018. https://afh.asso.fr/wp-content/uploads/2017/09/Brochure_Therapie_genique_WEB.pdf. Accessed June 2, 2019.
8. Ecole de l'ADN - Généthon. Comment Faire De La Thérapie Génique.; 2008. https://education.telethon.fr/IMG/pdf/fiche_therapie_genique.pdf. Accessed August 1, 2019.
9. Dissémination Volontaire D'organismes Génétiquement Modifiés Dans L'environnement. Directive 2001/18/CE.; 2001.
10. Motivans E. What is CRISPR gene editing: definition, importance, how it works. ZME Science. https://www.zmescience.com/medicine/genetic/big-deal-crispr/#Why_CRISPR_is_important. Published 2017. Accessed July 4, 2019.

11. Science Direct Topics. Ex Vivo Gene Transfer - an overview. Sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/ex-vivo-gene-transfer>. Accessed August 1, 2019.
12. Science Direct Topics. Ex Vivo Gene Transfer - an overview. Sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/ex-vivo-gene-transfer>. Accessed August 1, 2019.
13. La Thérapie Cellulaire. Iserm.fr. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
14. Pol J, Le Bœuf F, Diallo J. Stratégies génétiques, immunologiques et pharmacologiques au service d'une nouvelle génération de virus anticancéreux. *médecine/sciences*. 2013;29(2):165-173. doi:10.1051/medsci/2013292014
15. European Medicines Agenc. ICH Concideration - Oncolytic Viruses.; 2009. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-22.pdf. Accessed August 1, 2019.
16. Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy. *Diseases*. 2018;6(2):42. doi:10.3390/diseases6020042
17. Kay M. State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(5):316-328. doi:10.1038/nrg2971
18. Gao G, Vandenberghe L, Wilson J. New Recombinant Serotypes of AAV Vectors. *Curr Gene Ther*. 2005;5(3):285-297. doi:10.2174/1566523054065057
19. Cordelier P, Buscail L. La thérapie génique : une réalité pour demain ?. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2005;29(6-7):724-731. doi:10.1016/s0399-8320(05)82162-1
20. AAV - Production & Modification of AAV. Abmgood.com. https://www.abmgood.com/marketing/knowledge_base/Adeno_Associated_Virus_Production_and_Modification_of_AAV.php. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
21. Woods N, Bottero V, Schmidt M, von Kalle C, Verma I. Therapeutic gene causing lymphoma. *Nature*. 2006;440(7088):1123-1123. doi:10.1038/4401123a

22. American Society of Gene & Cell Therapy. Policy/Position Statement. Annualmeeting.asgct.org. https://annualmeeting.asgct.org/position_statements/nih_funding.php. Published 2006. Accessed August 1, 2019.
23. Mayo Clinic. Gene therapy. Mayoclinic.org. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/gene-therapy/about/pac-20384619>. Accessed August 1, 2019.
24. Vorburger S. Adenoviral Gene Therapy. *Oncologist*. 2002;7(1):46-59. doi:10.1634/theoncologist.7-1-46
25. Risk Factors and Biosafety Issues of Gene Therapy Viral Vectors. Genetherapynet.com. <https://www.genetherapynet.com/viral-vector/risk-factors.html>. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
26. Cancer et immunothérapie un traitement révolutionnaire par CAR T-CELLS au CHU de Rennes. 2018. <https://www.reseau-chu.org/article/cancer-et-immunotherapie-un-traitement-revolutionnaire-par-car-t-cells-au-chu-de-rennes/>. Accessed August 1, 2019.
27. Edelstein M, Abedi M, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007—an update. *J Gene Med*. 2007;9(10):833-842. doi:10.1002/jgm.1100
28. Blaese R, Culver K, Miller A et al. T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA-SCID: Initial Trial Results After 4 Years. *Science*. 1995;270(5235):475-480. doi:10.1126/science.270.5235.475
29. Ginn S, Amaya A, Alexander I, Edelstein M, Abedi M. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med*. 2018;20(5):e3015. doi:10.1002/jgm.3015
30. Raper S, Chirmule N, Lee F et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab*. 2003;80(1-2):148-158. doi:10.1016/j.ymgme.2003.08.016
31. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M et al. A Serious Adverse Event after Successful Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(3):255-256. doi:10.1056/nejm200301163480314
32. Edelstein M, Abedi M, Wixon J, Edelstein R. Gene therapy clinical trials worldwide 1989–2004—an overview. *J Gene Med*. 2004;6(6):597-602. doi:10.1002/jgm.619

33. European Medicines Agency. Glybera. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera>. Published 2017. Accessed August 1, 2019.
34. Code De L'environnement. Article L532-2.; 2008.
35. Organisation. Hautconseildesbiotechnologies.fr. <http://www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/article/organisation>. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
36. Code De L'environnement. Article D532-2.; 2011.
37. Annexe III.1 : Description Des Confinements Pour L' Utilisation D'OGM En Laboratoires De Recherche. <https://genie-bio.ac-versailles.fr/IMG/pdf/labo-recherche-annexeiii1-p171-179hcb.pdf>. Accessed August 1, 2019.
38. Manuel Du HCB Pour L'utilisation Confinée D'organismes Génétiquement Modifiés.; 2019:195-196. https://www.esst-inrs.fr/3rb/ressources/manuel_hcb_2014.pdf. Accessed August 1, 2019.
39. MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE. Guide OGM En Milieu Confiné.; 2013. http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/OGM_en_milieu_confine/16/1/OGM_150713_v2_262161.pdf. Accessed August 1, 2019.
40. Composition Du Dossier D'agrément (OGM) Prévu À L'article 43-1 Du Décret N° 77-1133 Du 21 Septembre 1977 Modifié. Arrêté du 28/08/96.; 1996.
41. Avis Aux Promoteurs D'essais Cliniques De Médicaments, Y Compris Les Essais Cliniques Portant Sur Les Médicaments De Thérapies Innovantes.; 2018. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/90105aa64b104e53265ce9ef6ca25da3.pdf. Accessed August 1, 2019.
42. CPP Sud-Méditerranée IV, Le comité. Cpp-sudmed4.fr. <http://www.cpp-sudmed4.fr/le-comite/>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
43. CPP Sud-Méditerranée IV, RIPH – soumissions. Cpp-sudmed4.fr. <http://www.cpp-sudmed4.fr/soumissions/>. Accessed August 1, 2019.

44. Modalités De Mise En Œuvre Du Tirage Au Sort Des Comités De Protection Des Personnes. Arrêté du 3 juin 2019.; 2019.
45. DIRECTIVE 2001/18/CE Relative À La Dissémination Volontaire D'organismes Génétiquement Modifiés Dans L'environnement Et Abrogeant La Directive 90/220/CEE Du Conseil. Annexe 4.; 2001.
46. Qu'est-ce que l'hémophilie ? - Définition et explications. AFH. <https://afh.asso.fr/jeminforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/>. Accessed August 1, 2019.
47. Hermans C, Lannoy N. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. Louvainmedical.be. <https://www.louvainmedical.be/fr/article/therapie-genique-en-2017-etat-des-lieux-et-perspectives>. Published 2017. Accessed August 1, 2019.
48. Everett L, Cleuren A, Khoriaty R, Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood*. 2014;123(24):3697-3705. doi:10.1182/blood-2014-02-554501
49. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature*. 2015;526(7573):351-360. doi:10.1038/nature15818
50. ClinicalTrials. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/). Accessed August 1, 2019.
51. Rangarajan S, Walsh L, Lester W et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2519-2530. doi:10.1056/nejmoa1708483
52. Peyvandi F, Lillicrap D, Mahiangu J, McLintock C. Gene Therapy knowledge and perceptions : results of an international ISTH survey. 2019.
53. Rodrigues G, Shalaev E, Karami T, Cunningham J, Slater N, Rivers H. Pharmaceutical Development of AAV-Based Gene Therapy Products for the Eye. *Pharm Res*. 2018;36(2). doi:10.1007/s11095-018-2554-7
54. Essais cliniques : 9ème enquête "Attractivité de la France pour la recherche clinique" et sa synthèse. Leem.org. <https://www.leem.org/publication/essais-cliniques-9eme-enquete-attractivite-de-la-france-pour-la-recherche-clinique-et>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.

55. Regulatory Oversight on Gene Therapy in the U.S. and EU - Premier Research. Premier Research. <https://premier-research.com/perspectives-regulatory-gene-therapy>. Accessed August 1, 2019.
56. DIRECTIVE 2001/20/E On The Approximation Of The Laws, Regulations And Administrative Provisions Of The Member States Relating To The Implementation Of Good Clinical Practice In The Conduct Of Clinical Trials On Medicinal Products For Human Use.; 2001.
57. REGULATION (EC) No 1394/2007 On Advanced Therapy Medicinal Products And Amending Directive 2001/83/E C And Regulation (EC) No 726/2004.; 2001.
58. GMO regulations a 'significant burden' on gene therapy clinical trials. outsourcing-pharma.com. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2017/10/11/GMO-regulations-and-gene-therapy-clinical-trials>. Published 2017. Accessed August 1, 2019.
59. Genetically Modified Organism (GMO) aspects for investigational medicinal products. Public Health - European Commission. https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/gmo_investigational_en. Accessed August 1, 2019.
60. EUREC - National information. Eurecnet.org. <http://www.eurecnet.org/information/index.html>. Accessed August 1, 2019.
61. Research Ethics Committee – Standard Operating Procedures. Health Research Authority. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/committees-and-services/res-and-recs/research-ethics-committee-standard-operating-procedures/>. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
62. FDA. Guidance For Industry Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects For Delayed Adverse Events.; 2006. <https://www.fda.gov/media/72225/download>. Accessed August 1, 2019.
63. FDA. Guidance For Industry - Considerations For The Design Of Early - Phase Clinical Trials Of Cellular And Gene Therapy Products.; 2019. <https://www.fda.gov/media/106369/download>. Accessed August 1, 2019.

64. Bender E. Regulating the gene-therapy revolution. *Nature*. 2018;564(7735):S20-S22. doi:10.1038/d41586-018-07641-1
65. Collins F. Statement on modernizing human gene therapy oversight. National Institutes of Health (NIH). <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-modernizing-human-gene-therapy-oversight>. Published 2018. Accessed August 1, 2019.
66. Collins F, Gottlieb S. The Next Phase of Human Gene-Therapy Oversight. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(15):1393-1395. doi:10.1056/nejmp1810628
67. Kenter M. Is it time to reform oversight of clinical gene therapy in the EU ?. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;85(1):8-10. doi:10.1111/bcp.13795
68. Tenti E, Simonetti G, Bochicchio M, Martinelli G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;11:99-101. doi:10.1016/j.conctc.2018.05.014
69. EU Clinical Trial Regulation will come into application during 2019 instead of October 2018 - ECA Academy. [Gmp-compliance.org](https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/eu-clinical-trial-regulation-will-come-into-application-during-2019-instead-of-october-2018). <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/eu-clinical-trial-regulation-will-come-into-application-during-2019-instead-of-october-2018>. Published 2017. Accessed August 1, 2019.
70. VIDAL - KOVALTRY 1000 UI pdre/solv p sol inj adaptateur pour flacon - Prescription / délivrance / prise en charge. [Vidal.fr](https://www.vidal.fr/Medicament/kovaltry-167408-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm). https://www.vidal.fr/Medicament/kovaltry-167408-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm. Published 2019. Accessed August 1, 2019.
71. L'hémophilie. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hemophilie>. Published 2013. Accessed August 1, 2019.
72. How the U.S. Pays 3 Times More for Drugs. *Scientific American*. <https://www.scientificamerican.com/article/how-the-u-s-pays-3-times-more-for-drugs/>. Published 2015. Accessed August 1, 2019.
73. National gene & cell therapy societies. [Esgct.eu](https://www.esgct.eu/Useful-Information/National-Gene--Cell-Therapy-Societies.aspx). <https://www.esgct.eu/Useful-Information/National-Gene--Cell-Therapy-Societies.aspx>. Accessed August 1, 2019.

VII. TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Suppression d'un gène malade in vivo ou ex vivo [5]	7
Figure 2 - Les vecteurs utilisés dans la thérapie génique de 1989 à 2017 [5]	9
Figure 3 – Etapes de création d'un vecteur Adénovirus associé [20]	10
Figure 4 - Nombre d'études de thérapie génique approuvées entre 1989 et 2017 [29]	13
Figure 5 – Distribution géographique des études cliniques de 1989 à 2017 [29].....	14
Figure 6 – Indication des études cliniques de thérapie génique de 1989 à 2017 [29].....	15
Figure 7 – Types de gènes transférés dans les études de thérapie génique entre 1989 et 2017 [29].....	16
Figure 8 – Phases des études cliniques de thérapie génique entre 1989 et 2017 [29].....	16
Figure 9 - Résumé du processus d'autorisation d'essais cliniques pour un médicament de thérapie génique OGM ou non.....	18
Figure 10 - Classes de confinement et groupes de pathogénicité en fonction du risque de manipulation pour l'environnement et la santé. [35].....	20
Figure 11 – Timeline du processus de soumission au retour du MESR [39].....	22
Figure 12 – Température optimal de stockage d'un vecteur AAV en fonction du temps de stockage et du potentiel d'efficacité. [53]	30
Figure 13 – Comparatif des démarches de demande d'autorisation d'essai clinique pour des études de thérapie génique en France, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis. [59] [60] [61].....	35

VIII. TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....	1
Sommaire	2
Abréviations	3
I. Introduction	4
II. Vue d'ensemble de la Thérapie génique.....	6
A. Traitement par thérapie génique (technique, types, utilisation).....	6
a. Les différentes stratégies de traitements.....	6
❖ L'édition génomique	6
❖ Supplémentation du gène défectueux.....	7
❖ Modification de l'ARN.....	8
❖ Cellules thérapeutiques.....	8
❖ Les virus oncolytiques.....	8
b. Les différents types de vecteurs	8
❖ Vecteur viral	9
❖ Vecteurs non viraux	11
c. Les risques	11
B. État des lieux de la thérapie génique	13
III. Les essais cliniques de thérapie génique.....	18
A. Challenge réglementaire	18
a. Agrément d'utilisation OGM promoteur	19
b. Agrément OGM centres hospitaliers.....	23
c. Soumission et autorisation des essais cliniques comportant un OGM par l'ANSM	24
d. Soumission et autorisation des essais cliniques auprès du Comité de Protection	
des Personnes	25
e. Autres aspects réglementaires	25

B.	Challenges organisationnels, cas particulier d'un essai de thérapie génique en Hémophilie.....	26
C.	La thérapie génique dans le monde	32
IV.	Améliorations et perspectives	37
A.	Pistes d'amélioration	37
B.	Perspectives de la thérapie génique	39
V.	Conclusion	42
VI.	Bibliographie	44
VII.	Table des figures.....	51
VIII.	Table des matières.....	52
IX.	Annexe.....	I
	ANNEXE 1 – Questionnaire sur les études de thérapie génique.....	I

IX. ANNEXE

ANNEXE 1 – Questionnaire sur les études de thérapie génique

Questionnaire sur les études de thérapie génique en Hémophilie dans le cadre d'un mémoire de fin d'études

Ce questionnaire porte sur les études cliniques de thérapie génique que vous avez ou allez réalisé/er.

Sur combien d'études de thérapie génique avez-vous travaillé ?	<hr/>			
Combien d'autres études avez-vous en projet ?	<hr/>			
Quelles sont les phases des études cliniques sur lesquelles vous avez ou allez travaillé/er ?	Phase I-II <hr/>	Phase III <hr/>		
Commentaire :				
Quelles sont les classes des OGM utilisés lors de ces études cliniques ?	Phase I-II <hr/>	Phase III <hr/>		
Commentaire :				
PROTOCOLE				
D'une manière générale, trouvez-vous les protocoles de ces études compliqués ?		Non	Un peu	Oui
	Phase I – II			
	Phase III			
Commentaire :				
Trouvez-vous les critères d'inclusion et de non-inclusion trop restrictifs ? Parmi ceux qui pourraient poser problème, sont-ils récurrents dans toutes les études ?		Non	Un peu	Oui
	Phase I – II			
	Phase III			
Commentaire :				

Trouvez-vous que le rythme de visite des études est trop important (généralement 2 par semaine lors des premières semaines) ?		Non	Un peu	Oui
	Phase I – II			
	Phase III			
Commentaire :				
Trouvez-vous les examens réalisés trop lourds pour les patients ?		Non	Un peu	Oui
	Phase I – II			
	Phase III			
Commentaire :				
Quelle est la durée moyenne de suivi des patients ?	Phase I – II	_____		
	Phase III	_____		
Commentaire :				
Les protocoles demandent-ils des prélèvements biologiques contraignants pour le patient ? (Selle, urine, salive, sang, sperme) y compris en phase III ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Commentaire :				
Ces prélèvements biologiques doivent-ils être envoyés dans des conditions particulières ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Si oui précisez :	_____ _____ _____			
Commentaire :				

PHARMACIE		
Trouvez-vous la manipulation du traitement contraignant ? précisez (décongélation, nombre de flacons, matériel spécifique...)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non	
Commentaire :		
Si un peu ou oui, est-ce au niveau de :	Préparation en pharmacie <input type="checkbox"/>	Traitement du patient <input type="checkbox"/>
Commentaire :		
Le matériel ayant servi à la préparation du traitement ou son inoculation doit-il être nettoyé et stérilisé avec une procédure particulière ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Commentaire :		
Le traitement et son contenant doivent-ils suivre une procédure de destruction spécifique ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Commentaire :		
PATIENT		
En général, les patients ont-ils des réserves sur la thérapie génique ? si oui, lesquelles	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non	
Commentaire :		
Selon vous, ce traitement est-il attendu par les patients ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non	

Commentaire :	
Les patients sont-ils bloqués par le peu d'antériorité de cette thérapie ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Commentaire :	
Selon vous, dans un contexte de méfiance de la part de la population envers les laboratoires pharmaceutiques et les médicaments en général, ce type de traitement est-il compliqué à faire accepter aux patients ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Commentaire :	
Les patients comprennent-ils les implications d'un tel traitement ? (Principe d'un vecteur avec un gène, Injection d'une molécule à vie)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Si un peu ou non, que mettre en place afin de mieux l'expliquer ?	_____ _____
Commentaire :	
FUTUR	
Selon vous, la thérapie génique est-elle un traitement d'avenir ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Commentaire :	
Selon vous, ce genre de traitement est-il trop onéreux ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Commentaire :	
Selon vous, ce traitement est-il trop compliqué à utiliser à grande échelle ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Commentaire :	

Selon vous, la thérapie génique est-elle contraignante ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non
Commentaire :	
Concernant votre pratique courante, si la thérapie génique fonctionne, pensez-vous que les recommandations de suivi des patients vont changer ? (Moins de 2 visites par an recommandées)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Un peu <input type="checkbox"/> Non Pourquoi ? <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Commentaire :	
Si le traitement fonctionne, craignez-vous une perte de suivi de vos patients ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Pourquoi ? _____
Commentaire :	

Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à répondre à ce questionnaire.

Respectueusement,

Inès DEWYNTER

Inès DEWYNTER - Master Ingénierie de la Santé, Parcours Recherche Clinique
Les challenges de la mise en place d'essais cliniques de thérapie génique en France.

La thérapie génique est la **modification du génome humain** dans le but de guérir des maladies. A l'aide d'un vecteur, un gène est intégré aux cellules ciblées afin de suppléer, modifier ou supprimer un codon défectueux. De nombreuses **études cliniques** sont en cours afin d'aider des personnes souffrant de maladies génétiques, mais également de cancer ou de maladies cardiovasculaires par exemple. Cependant, la mise en place de telles études n'est pas aisée et répond à des critères stricts au niveau **réglementaire**. En effet, les médicaments de thérapie génique sont majoritairement considérés comme des **OGM**. De ce fait, des démarches réglementaires particulières pour les caractéristiques OGM du produit à l'essai sont à effectuer. Des spécificités existent également au niveau de **l'organisation** des études, au sein des services d'investigation hospitaliers et représentent parfois des challenges pour les investigateurs. Des **améliorations** réglementaires au système français et européen sont à réfléchir afin d'en simplifier les démarches et d'améliorer la compétitivité.

Mots clés : Modification du génome humain, études cliniques, réglementaire, OGM, organisation, amélioration

Inès DEWYNTER - Master's degree in Health Engineering, Specialised in Clinical Research

Challenges of gene therapy clinical trials initiation in France.

Gene therapy is the **modification of the human genome** in order to cure diseases. With a vector, a gene is integrated into targeted cells with the aim of supplementing, modifying or deleting faulty codon. Many **clinical trials** are currently ongoing to treat people suffering from genetic diseases and also cancer or cardiovascular diseases for example. Nevertheless the initiation of such trials is not simple and follow strict **regulatory** criterion. Gene therapy medicinal products are mostly considered as **GMO**. Therefore, specific regulatory actions for the GMO features of the trial product need to be set up. There is also some specificity in the **organisation** of the trial for the hospital investigator departments and sometimes pose challenges for the investigators. Regulatory **improvements** to the French and European submission system need to be deliberated to simplify the procedures and enhance competitiveness.

Key words: Modification of human genome, clinical trials, regulatory, GMO, organisation, improvements